

edición

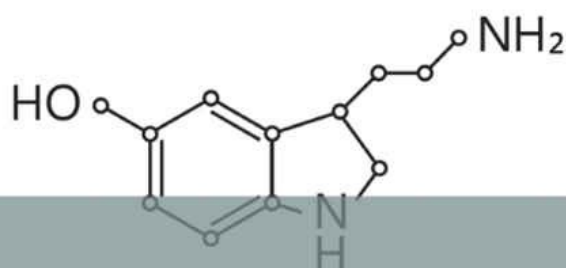
5

CURSOS CRASH

Editores de la colección: **Philip Xiu y Shreelata Datta**

Asesor académico: **Clive Page**

Lo esencial en Farmacología



Page

- ✓ Toda la asignatura en un solo libro: ahorra tiempo de repaso.
- ✓ Escrito por estudiantes de últimos cursos y recién licenciados: autores que conocen los aspectos esenciales para superar con éxito los exámenes.
- ✓ Revisado por profesores universitarios: garantiza la exactitud de la información.
- ✓ Autoevaluación adaptada a los últimos formatos de exámenes: comprueba tus conocimientos y mejora rápidamente tus técnicas de preparación de exámenes.

Lo esencial en Farmacología

Cursos Crash

5 EDICIÓN

EDITORES DE LA COLECCIÓN:

Philip Xiu
MA, MB BChir, MRCP

GP Registrar
Yorkshire Deanery
Leeds, UK

Shreelata Datta
MD, MRCOG, LLM, BSc (Hons), MBBS

Honorary Senior Lecturer
Imperial College London
Consultant Obstetrician and Gynaecologist
King's College Hospital
London, UK

ASESOR ACADÉMICO:

Clive Page
OBE, PhD

*Director, Sackler Institute of Pulmonary Pharmacology
Institute of Pharmaceutical Science
King's College London
London, UK*

Catrin Page
BSc, Mb, ChB

*Core trainee
St. George's hospital
London, UK*



Índice de capítulos

Cubierta

Portada

Página de créditos

Prólogo de los editores de la colección

Prefacios

Agradecimientos

Agradecimientos de los editores de la colección

1: Introducción a la farmacología

Bases moleculares de la farmacología

Interacciones fármaco-receptor

Farmacocinética

Interacciones farmacológicas y efectos adversos

Antecedentes farmacológicos y desarrollo del fármaco

2: Sistema nervioso periférico

Conceptos básicos

Conducción nerviosa

Sistema nervioso somático

Sistema nervioso autónomo

Sistema nervioso nitrérgico

3: Aparato respiratorio

Conceptos básicos

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias

Antitusivos y mucolíticos

Estimulantes respiratorios y surfactantes pulmonares

4: Aparato cardiovascular

Corazón

Circulación

Hemostasia y trombosis

Tratamiento de la trombosis

Reposición de sangre y de líquidos

5: Riñón y aparato urinario

Conceptos básicos

Riñón

Diuréticos

Aparato urinario

6: Aparato digestivo

Estómago

Náuseas y vómitos

Intestino

Páncreas y vesícula biliar

7: Sistema endocrino y aparato reproductor

Glándula tiroides

Páncreas endocrino y diabetes mellitus

Corticoides suprarrenales

Aparato reproductor

Hueso y calcio

8: Sistema nervioso central

Conceptos básicos

Enfermedad de Parkinson

Demencia

Ansiedad y trastornos del sueño

Trastornos del sueño e hipnóticos

Trastornos afectivos

Trastornos psicóticos

Epilepsia

Ojo

9: Drogadicción

Definiciones

Sustancias de abuso

10: Dolor y anestesia

Conceptos básicos

Fármacos analgésicos opiáceos

Cefalea y dolor neurálgico

Anestesia local

Anestesia general

11: Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

Inflamación

Enfermedades inflamatorias

Trastornos alérgicos y su tratamiento farmacológico

Inmunodepresores

12: Enfermedades infecciosas

Fármacos antibacterianos

Fármacos antifúngicos

Fármacos antiprotozoarios

Fármacos antihelmínticos

Vacunaciones

13: Cáncer

Conceptos de quimioterapia oncológica

Quimioterapia citotóxica

Terapia hormonal

Inmunoterapia

El futuro de la medicina personalizada

Preguntas de elección múltiple

Preguntas de asociación

Respuestas a las preguntas de elección múltiple

Respuestas a las preguntas de asociación

Índice alfabético

Autores de la primera y segunda edición:

Magali N F Taylor

Peter J W Reide

James S Dawson

Autor de la tercera edición:

Gada Yassin

Autora de la cuarta edición:

Elisabetta Battista

Página de créditos



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Crash Course Pharmacology, 5th edition

Copyright © 2019 by Elsevier Limited. All rights reserved.

Previous editions copyrighted 2015 (updated 4th ed), 2013, 2008, 2002 and 1998

ISBN: 978-0-7020-7344-1

This translation of *Crash Course Pharmacology*, 5th ed., by Catrin Page was undertaken by Elsevier España, S.L.U. and is published by arrangement with Elsevier, Ltd.

Esta traducción de *Crash Course Pharmacology*, 5.ª ed., de Catrin Page, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. y se publica con el permiso de Elsevier, Ltd.

Cursos Crash. Lo esencial en Farmacología, 5.ª ed., de Catrin Page

© 2019 Elsevier España, S.L.U., 2012, 2009

ISBN: 978-84-9113-538-8

eISBN: 978-84-9113-599-9

Todos los derechos reservados.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70/93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su

única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descrito aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra.

Revisión científica:

Antonio Aguilar Ros

Especialista en Farmacia Hospitalaria

Profesor Agregado de Farmacología

Director de la Sección de Farmacología Clínica y Farmacia Hospitalaria

Universidad CEU San Pablo, Madrid

Marina Aguilar Ayanz

Farmacéutica, Máster Pharmatalents EPHOS

Profesor MBA Internacional del CEU

Medical Scientific Liaison de Roche Farma

Servicios editoriales: DRK Edición

Depósito legal: B. 14.850 - 2019

Impreso en Italia

Prólogo de los editores de la colección

La serie *Cursos Crash* fue concebida por el Dr. Dan Horton-Szar, quien la dirigió como editor durante más de 15 años, desde la publicación de la primera edición en 1997 hasta la publicación de la cuarta en 2011. Su inspiración, conocimiento y sabiduría perviven en las páginas de este libro. Como nuevos editores de la serie, estamos encantados de seguir elaborando cada libro para el currículo de los estudiantes pregraduados del siglo XXI.

La medicina nunca se detiene, y el trabajo de mantener esta nueva quinta edición, tan importante para los estudiantes de hoy en día, es un proceso continuo. Cada título de esta quinta edición ha sido reescrito para integrar la ciencia médica básica y la práctica clínica, después de una deliberación y reflexión exhaustivas. Pretendemos aumentar el éxito de las ediciones previas manteniendo la serie actualizada con las guías más recientes de mejor práctica y los nuevos avances en investigación médica y farmacología.

Siempre escuchamos las opiniones de nuestros lectores, ya sea en grupos de discusión o mediante revisiones de los *Cursos Crash* realizadas por estudiantes. En la quinta edición hemos revisado y reescrito la autoevaluación para dar cabida a los formatos actuales de «elección múltiple» y «preguntas de asociación». También se han rediseñado muchas de las ilustraciones y la maquetación de los libros, que ahora son en color, para hacerlos más atractivos durante las largas sesiones de repaso.

A pesar de llevar a cabo una revisión completa de los textos en cada nueva edición, seguimos manteniendo los principios en los que se basó inicialmente la colección. Los *Cursos Crash* contienen la información imprescindible para el repaso en un formato compacto y manejable que sigue conservando el equilibrio entre claridad y concisión, y aportan la profundidad suficiente para quienes aspiran a la excelencia. Los autores son médicos noveles que han superado hace poco los exámenes a los que tú te enfrentas ahora y la exactitud de la información ha sido comprobada por un equipo de asesores universitarios de todo el Reino Unido.

¡Os deseamos todo lo mejor en vuestras futuras carreras!

Philip Xiu y Shreelata Datta

Prefacios

Autor

Este libro se ha actualizado exhaustivamente para proporcionar un aprendizaje accesible y una ayuda al repaso que permitan comprender los principios y aplicaciones de la farmacología.

En el capítulo de introducción se ofrece una revisión exhaustiva de los principios básicos de la farmacología. El resto de los capítulos describen los efectos de los fármacos en los distintos sistemas orgánicos e incluyen actualizaciones sobre los avances farmacológicos más recientes (p. ej., nuevos anticoagulantes y las terapias dirigidas más novedosas usadas en oncología). La sección de autoevaluación se ha actualizado para reflejar el contenido de varios exámenes de pre- y posgrado. Dicha sección incluye preguntas centradas en la farmacología clínica y en las interacciones farmacológicas. Está elaborada según un formato de «elección múltiple».

Espero que disfrutes de este libro y que encuentres en él mucha información. Te deseo buena suerte en tus estudios de farmacología, una materia tan fascinante y esencial.

Catrin Page

Asesor académico

El volumen *Lo esencial en farmacología* de la serie *Cursos Crash* ha sido minuciosamente revisado a partir de las ediciones anteriores y ofrece, ahora más que nunca, un texto exhaustivo y accesible de farmacología para estudiantes de medicina y otras personas interesadas en el estudio de esta asignatura. En la serie se emplea un estilo sencillo en el que se utilizan textos marcados con viñetas e ilustraciones muy informativas, muchas de las cuales son nuevas. Esta obra aporta una revisión exhaustiva del material esencial necesario para aprobar la parte de farmacología del currículo de los estudiantes de medicina. Al final del capítulo se incluye una sección con preguntas de elección múltiple, de respuesta corta y de asociación, con el objetivo de que el lector compruebe sus conocimientos sobre cada tema.

De acuerdo con el nuevo estilo curricular recomendado por el General Medical Council, la farmacología se ha organizado de forma lógica por sistemas corporales, resaltándose continuamente la relevancia clínica de la farmacología en cada capítulo.

No me cabe ninguna duda de que este volumen será una herramienta útil para el estudio y la revisión, además de ser una herramienta actualizada que permite al lector avanzar con rapidez en el estudio de la farmacología. Quiero hacer llegar mis más sinceras felicitaciones a Catrin Page por su duro trabajo y por su profesionalidad en la actualización de este volumen, aumentando en gran medida su utilidad como herramienta de revisión para los estudiantes.

Clive Page

Agradecimientos

Quisiera agradecer al profesor Clive Page su continua orientación y aliento durante el proceso de actualización de este libro. También quiero dar las gracias a todas las personas del equipo de Elsevier que han participado en esta nueva edición.

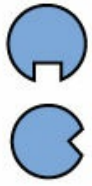
Asimismo, quiero agradecer el apoyo que me ha prestado mi familia y la oportunidad de completar mi carrera de medicina y mi tarea docente en la Universidad de Bristol, que me ha permitido actualizar este libro para convertirlo en una fuente relevante y práctica de revisión para otros estudiantes y médicos.

Catrin Page

Créditos de las figuras

Las figuras 1.3-1.5, 1.11B, 2.1-2.4, 5.2, 5.4, 5.11, 5.18, 5.19, 6.1-6.5, 6.7, 6.11, 6.17, 7.1-7.5, 8.1, 10.8-10.10 y 10.13 han sido reproducidas de *Integrated Pharmacology*, 3rd edn, edited by Professor C Page, Dr M Curtis, Professor M Walker and Professor B Hoffman, Mosby, 2006, con autorización.

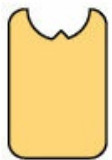
Clave de los iconos



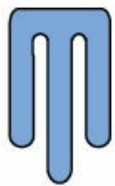
agonistas



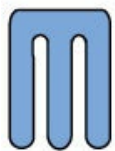
antagonista



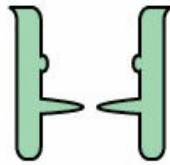
receptor



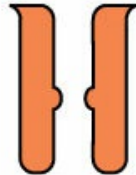
enzima
en estado
activo



enzima
en estado
inactivo



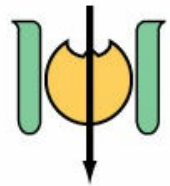
canal iónico regulado
por voltaje cerrado



canal iónico regulado
por voltaje abierto



bomba
en estado activo



molécula portadora
dependiente
de energía

Agradecimientos de los editores de la colección

Queremos agradecer el apoyo de nuestros colegas, que nos han ayudado en la preparación de esta edición, en especial a los colaboradores médicos noveles que han ayudado a redactar el manuscrito, así como a los asesores universitarios que han comprobado la veracidad de la información.

Estamos enormemente agradecidos por el apoyo de nuestra editorial, Elsevier, cuyo personal ha mantenido, gracias a su perspicacia y persistencia, la calidad que el Dr. Horton-Szar estableció desde la primera edición. Jeremy Bowes, nuestro director editorial, ha sido un apoyo constante. Nuestros editores de desarrollo, Alex Mortimer y Barbara Simmons, han gestionado el trabajo diario de esta edición con gran paciencia y una determinación inquebrantable para cumplir los plazos siempre acuciantes. También estamos agradecidos a Kim Benson por su contribución.

Philip Xiu y Shreelata Datta

Introducción a la farmacología

Bases moleculares de la farmacología

¿Qué es la farmacología?

La farmacología es el estudio de las acciones, mecanismos, usos y efectos adversos de los fármacos.

Un fármaco, en su concepto más general, es cualquier sustancia natural o sintética que altera el estado fisiológico de un organismo vivo. Los fármacos se pueden dividir en dos grupos:

- Sustancias medicinales (principios activos): sustancias utilizadas para la prevención, tratamiento y diagnóstico de las enfermedades.
- Sustancias de uso no medicinal (social): sustancias utilizadas para fines no terapéuticos o recreativos. Estas sustancias comprenden drogas ilegales, como cannabis, heroína y cocaína, y otras de consumo cotidiano, como cafeína, nicotina y alcohol (v. [cap. 9](#)).

Aunque los fármacos pueden tener una acción selectiva, siempre existe el riesgo de producir efectos adversos asociados al uso de cualquier fármaco y el médico debería evaluar el equilibrio de efectos deseados y adversos cuando decide qué fármaco va a prescribir.

Nombres y clasificación de los fármacos

Un único fármaco puede recibir varios nombres y pertenecer a muchas clases. Los fármacos se clasifican en función de lo siguiente:

- Sus acciones farmacoterapéuticas.
- Sus acciones farmacológicas.
- Sus acciones moleculares.
- Su naturaleza química.

Cuando caduca la patente de un fármaco propiedad de una empresa, su comercialización se abre a otros fabricantes. Aunque se conserve su nombre genérico, los nombres comerciales pueden cambiar.

¿Cómo actúan los fármacos?

La mayoría de los fármacos producen sus efectos sobre macromoléculas celulares específicas, generalmente proteínas. La mayor parte actúan sobre receptores de las membranas celulares, pero también pueden inhibir enzimas y moléculas transportadoras, y algunos interactúan directamente con objetivos moleculares que se encuentran en los agentes patógenos. Por

ejemplo, los antibióticos β -lactámicos son bactericidas e interfieren en la síntesis de la pared celular bacteriana.

Algunos fármacos no tienen objetivos convencionales, por ejemplo, el succímero es un quelante que se utiliza para tratar la intoxicación por metales pesados. Se une a los metales, inactivándolos y haciéndolos más fácilmente excretables. Estos fármacos actúan gracias a sus propiedades fisicoquímicas y se dice que tienen un mecanismo de acción inespecífico. Por este motivo, deben administrarse en dosis mucho más altas que los fármacos más específicos. Otro ejemplo serían los antiácidos que se utilizan para reducir el efecto de una secreción excesiva de ácido en el estómago.

Sistemas de transporte

Canales iónicos

Los canales iónicos son proteínas que forman poros en la membrana celular y permiten la transferencia selectiva de iones (especies cargadas), que entran y salen de la célula. La apertura o cierre de esos canales se conoce como *sincronización* y se produce como consecuencia del cambio de forma que sufre el canal iónico. La sincronización está controlada por un neurotransmisor (canales activados por receptor) o por el potencial de membrana (canales activados por voltaje).

Algunos fármacos modulan la función del canal iónico directamente, al bloquear el poro (p. ej., en la acción bloqueante de los anestésicos locales en los canales de sodio); otros se unen a una parte de la proteína del canal iónico, modificando su acción (p. ej., los ansiolíticos actúan en el canal del ácido γ -aminobutírico [GABA]); y otros, finalmente, interactúan con los canales iónicos indirectamente, a través de una proteína G y otros intermediarios.

Moléculas transportadoras

Las moléculas transportadoras localizadas en la membrana celular facilitan la transferencia de iones y moléculas contra sus gradientes de concentración. Hay dos tipos de moléculas transportadoras:

1. Transportadores independientes de energía: son transportadores (desplazan un tipo de ion/molécula en una sola dirección), cotransportadores unidireccionales (desplazan dos o más iones o moléculas) o cotransportadores bidireccionales (intercambio de uno o más iones o moléculas por uno o más iones o moléculas).
2. Transportadores dependientes de energía: se denominan bombas (p. ej., la bomba Na^+/K^+ adenosina trifosfatasa [ATPasa]).

Enzimas

Las enzimas son catalizadores proteicos que incrementan la velocidad de

reacciones químicas específicas sin sufrir ellas mismas ningún cambio neto durante la reacción. Todas las enzimas son dianas farmacológicas potenciales. Los fármacos actúan como falso sustrato de la enzima o inhiben directamente la actividad enzimática, en general uniéndose al sitio catalítico de esta (fig. 1.1).

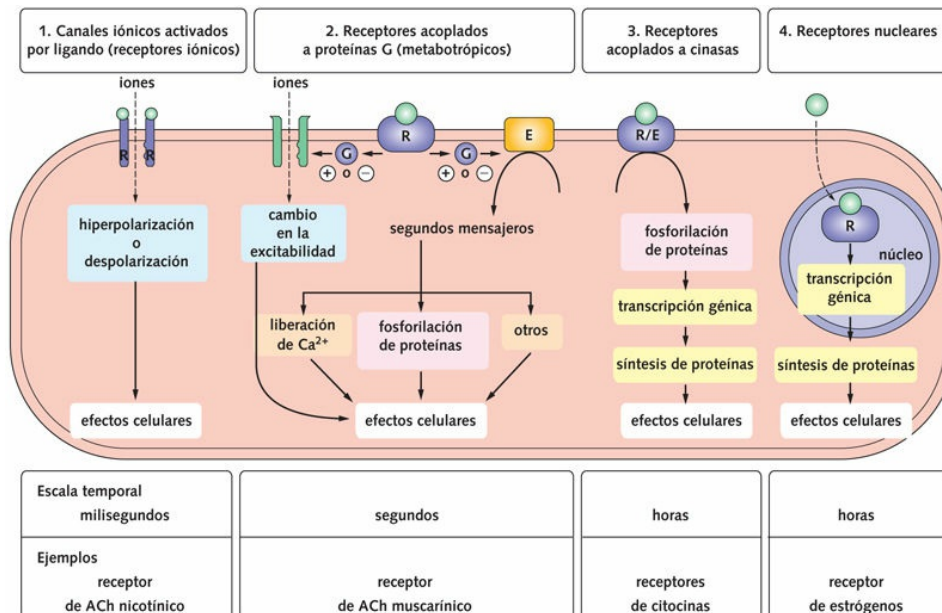


FIG. 1.1 Cómo funcionan los canales iónicos y las enzimas. ACh, acetilcolina. (Tomado de Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2016.)

Algunos fármacos pueden requerir su modificación enzimática. Esta degradación convierte su forma inactiva (profármaco) en su forma activa.

Receptores

Los ligandos endógenos producen sus efectos sobre las células mediante los receptores. Un receptor es una molécula proteica específica que se localiza normalmente en la membrana celular, si bien también existen receptores intracelulares e intranucleares.

Un ligando que se une a un receptor y lo activa, es un agonista. Sin embargo, un ligando que se une a un receptor, pero *no* lo activa y evita la unión de un agonista se conoce como antagonista.

Los siguientes son ligandos endógenos o naturales:

- Neurotransmisores: sustancias químicas liberadas de las terminaciones nerviosas, que difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a receptores pre- o postsinápticos.
- Hormonas: sustancias químicas que, después de ser liberadas localmente o hacia el torrente sanguíneo desde células

especializadas, pueden actuar en células cercanas o distantes.

Cada célula expresa solo algunos receptores, dependiendo de la función de la célula. Se puede modular tanto el número como la capacidad de respuesta de los receptores a los ligandos externos.

En muchos casos, hay más de un receptor para cada mensajero, de manera que el mensajero tiene a menudo diversas especificidades farmacológicas y diversas funciones de acuerdo con el lugar en el que se una (p. ej., la adrenalina puede producir efectos diferentes en tejidos diferentes porque se forman diferentes receptores adrenérgicos en distintos tipos celulares).

Hay cuatro tipos principales de receptores ([tabla 1.1](#).)

Tabla 1.1

Los cuatro tipos principales de receptores y su utilización

Tipo de receptor	Plazo para el efecto	Ejemplo de receptor	Ejemplo de función
Unido al canal iónico	Milisegundos	Receptor colinérgico nicotínico	Retirar la mano del agua caliente
Acoplado a proteínas G	Segundos	Receptor β -adrenérgico	Relajación del músculo liso de las vías respiratorias
Asociado a tirosina cinasa	Minutos	Receptor de insulina	Captación de glucosa por las células
Asociado al ADN	Horas o días	Receptor de esteroides	Proliferación celular

1. Receptores unidos directamente a canales iónicos

Los receptores que están unidos directamente a canales iónicos ([fig. 1.2](#)) se ven involucrados principalmente en la neurotransmisión sináptica rápida. Un ejemplo clásico de un receptor unido directamente a un canal iónico es el del receptor nicotínico de acetilcolina (nicAChR).

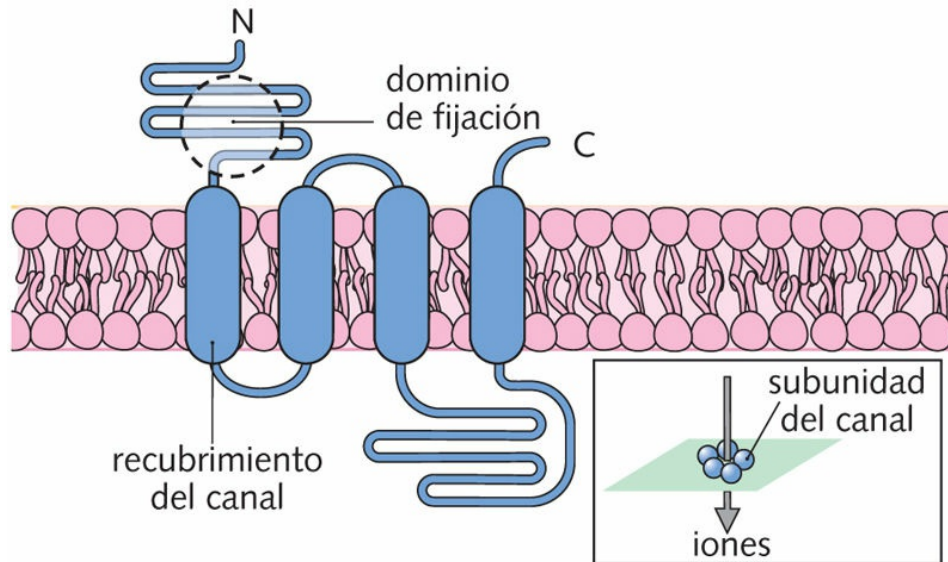


FIG. 1.2 Estructura general de las subunidades de los receptores unidos directamente a canales iónicos. C, C-terminal; N, N-terminal. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds] *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Los nicAChR poseen varias características:

- La acetilcolina (ACh) debe unirse al extremo N-terminal de ambas subunidades α para activar el receptor.
- El receptor muestra grandes similitudes con los otros dos receptores de transmisión rápida, a saber, los receptores de GABA_A y de glicina.

2. Receptores acoplados a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G (fig. 1.3) están involucrados en una transducción relativamente rápida. Los receptores acoplados a proteínas G son el tipo de receptores predominantes en el organismo; de hecho, los receptores muscarínicos, ACh, adrenérgicos, dopaminérgicos, serotoninérgicos y opiáceos son ejemplos de receptores acoplados a proteínas G.

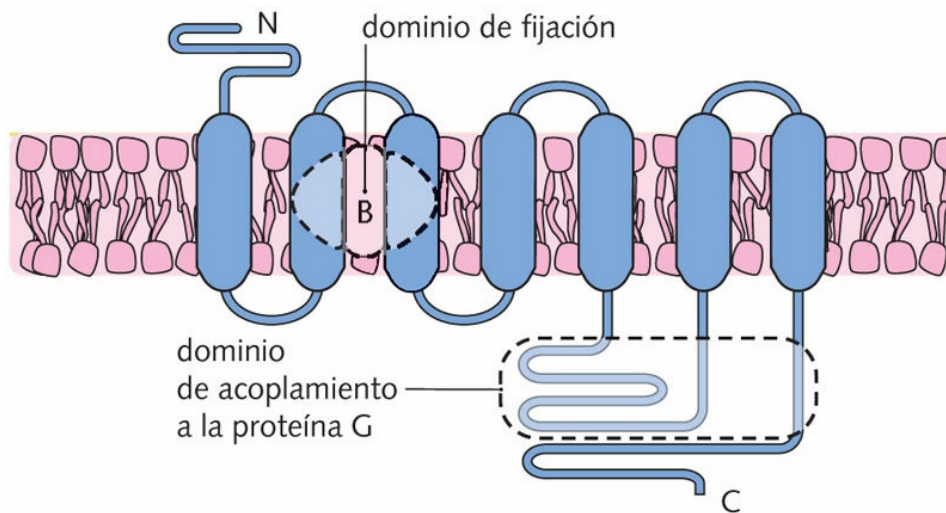


FIG. 1.3 Estructura general de las subunidades de los receptores asociados a proteínas G. C, C-terminal; N, N-terminal. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds] *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Estructura molecular del receptor

La mayoría de los receptores acoplados a proteínas G consisten en una cadena polipeptídica simple de 400-500 residuos y tienen siete hélices α para unión de los dominios transmembrana. La tercera asa intracelular del receptor es mayor que las otras dos asas e interactúa con la proteína G.

El dominio de unión al ligando está enterrado dentro de la membrana en uno o más de los segmentos de hélices α .

Proteínas G

La figura 1.4 representa el mecanismo de acción de los receptores asociados a proteínas G:

- En el estado de reposo, la proteína G no está unida al receptor y es un trímero formado por subunidades α , β y γ (v. [fig. 1.4A](#)).
- La ocupación del receptor por un agonista produce un cambio de conformación que hace que aumente su afinidad por el trímero. La asociación posterior del trímero con el receptor da lugar a la disociación de la guanosina difosfato (GDP) que estaba unida a la subunidad α . La guanosina trifosfato (GTP) reemplaza la GDP en la hendidura, con lo que activa la proteína G y hace que la subunidad α se disocie desde el dímero $\beta\gamma$ (v. [fig. 1.4B](#)).
- La α -GTP representa la forma activa de la proteína G (aunque no siempre es el caso: en el corazón, los canales de potasio se activan mediante el dímero $\beta\gamma$ y la investigación reciente ha demostrado que la subunidad γ sola puede participar en la activación). Este componente difunde en el plano de la membrana en el que es libre para interactuar con efectores distales, como enzimas y canales

iónicos. El dímero $\beta\gamma$ se mantiene asociado a la membrana debido a su carácter hidrófobo (v. [fig. 1.4C](#)).

- El ciclo se completa cuando la subunidad α , que posee actividad enzimática, hidroliza la GTP unida a ella, dando lugar a GDP. La subunidad α unida a GDP se disocia del efector y se recombina con el dímero $\beta\gamma$ (v. [fig. 1.4D](#)).

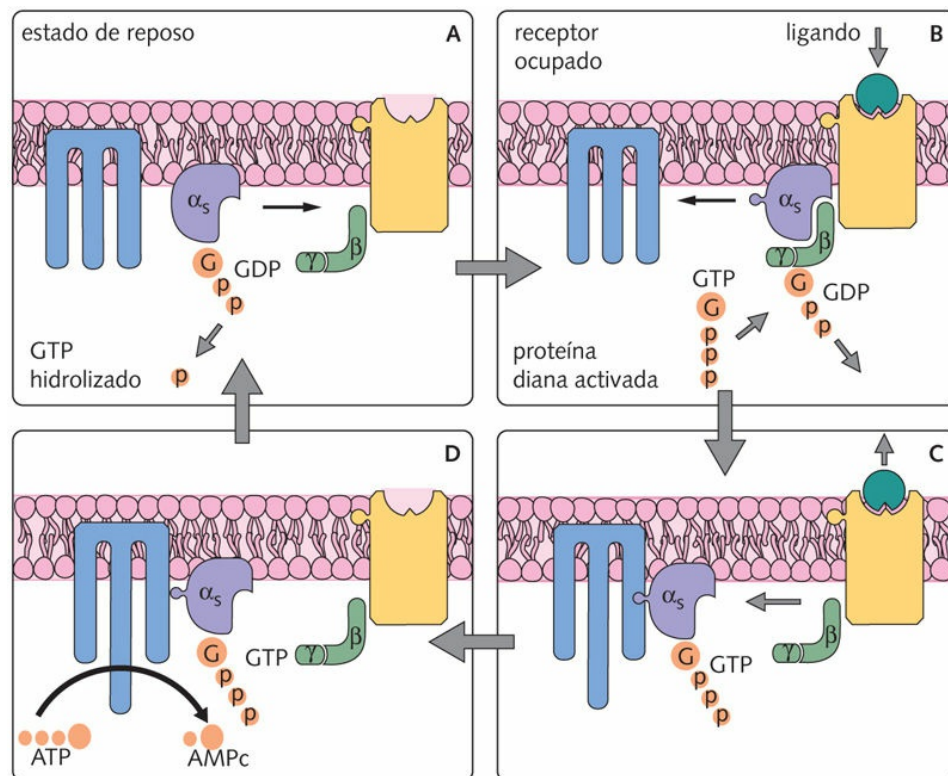


FIG. 1.4 Mecanismo de acción de los receptores asociados a proteínas G. (α , β , γ , subunidades de la proteína G; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; ATP, adenosina trifosfato; G, guanosina; GDP, GTP, guanosina di- y trifosfato; p, fosfato.) (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds] *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

El proceso completo da lugar a un efecto de amplificación, ya que la unión de un agonista al receptor puede causar la activación de numerosas proteínas G, cada una de las cuales puede, a su vez, producir otras muchas moléculas dentro de la célula a través de su asociación con el efector.

Existen muchos tipos de proteínas G, un hecho probablemente atribuible a la variabilidad de la subunidad α . Las proteínas G_s y G_i/G_o causan la estimulación e inhibición, respectivamente, de la enzima objetivo adenilil ciclasa, lo que explicaría por qué los receptores muscarínicos de ACh (asociados a G_i/G_o) y los β -adrenorreceptores (asociados a G_s) localizados en el corazón producen los efectos contrarios. Se pueden emplear las toxinas bacterianas de cólera y tos ferina para determinar qué proteína G está involucrada en una situación en particular. Cada una de ellas posee una acción enzimática en una reacción de conjugación con la subunidad α , de

manera que:

- El cólera afecta a las proteínas G_s , provocando la activación continuada de la adenilil ciclasa, y explicaría por qué la infección por la toxina colérica da lugar a la secreción incontrolada de líquido desde el tubo digestivo.
- La tos ferina afecta a las proteínas G_i y G_o , provocando la inactivación continuada de la adenilil ciclasa, y explicaría por qué la infección por *Bordetella pertussis* causa una tos «ferina», característica de esta infección, ya que las vías respiratorias están estrechadas y la laringe sufre espasmos musculares.

Dianas para las proteínas G

Las proteínas G interactúan con canales iónicos o con segundos mensajeros. Las proteínas G pueden activar los canales iónicos directamente; por ejemplo, los receptores muscarínicos en el corazón están unidos a canales de potasio que se abren directamente cuando interaccionan con las proteínas G, provocando un enlentecimiento de la frecuencia cardíaca. Los segundos mensajeros son una familia de mediadores químicos que transducen la activación del receptor en una respuesta celular. Esos mediadores son dianas terapéuticas. Existen tres sistemas principales de segundos mensajeros que son objetivos de las proteínas G ([fig. 1.5](#)).

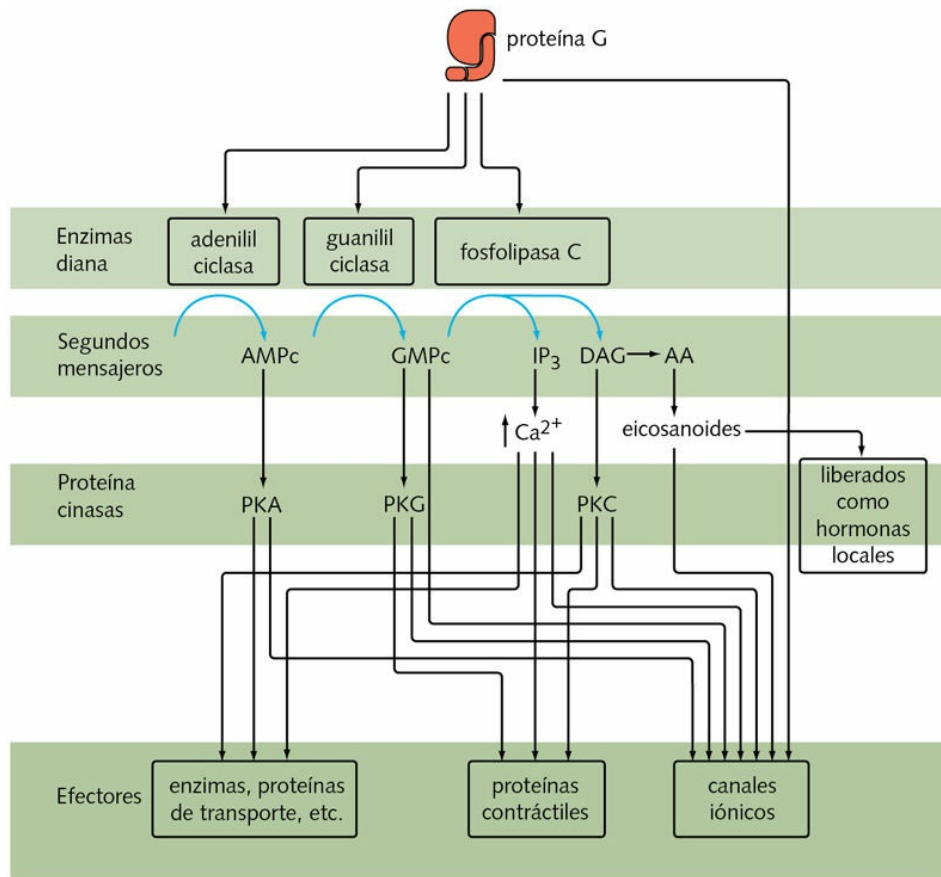


FIG. 1.5 Dianas de segundos mensajeros de las proteínas G y sus efectos. AA, ácido araquidónico; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; DAG, diacilglicerol; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; IP₃, inositol (1,4,5)-trifosfato; PK, proteína cinasa.

Sistema adenilil ciclasa/adenosina monofosfato cíclico (AMPc)

La adenilil ciclasa cataliza la conversión de ATP a adenosina monofosfato cíclico (AMPc) dentro de las células. El AMPc producido provoca la activación de ciertas proteína cinasas, enzimas que fosforilan los residuos de los aminoácidos serina y treonina en varias proteínas y, en consecuencia, producen la activación o la inactivación de esas proteínas. Se puede observar un ejemplo de este sistema en la activación de los receptores β_1 -adrenérgicos encontrados en el músculo cardíaco. La activación de los receptores β_1 -adrenérgicos activa, a su vez, la proteína cinasa A dependiente de AMPc, que fosforila y abre los canales del calcio activados por voltaje. A su vez, esta apertura aumenta la concentración de calcio en las células y da lugar a un aumento de la velocidad y la fuerza de contracción. Un ejemplo inhibitorio de este sistema se puede observar en la activación de los receptores opioides. El receptor unido a la proteína «G_i» inhibe la adenilil ciclasa y reduce la producción de AMPc.

Sistema fosfolipasa C/fosfato de inositol

La activación de los receptores M₁, M₃, 5-hidroxitriptamina (5-HT₂),

peptídicos y α_1 -adrenorreceptores, a través de G_q , causa la activación de la fosfolipasa C, una enzima unida a la membrana, que aumenta la velocidad de degradación de fosfatidilinositol (4,5) bisfosfato a diacilglicerol (DAG) e inositol (1,4,5)-trifosfato (IP_3). El DAG y el IP_3 actúan como segundos mensajeros. El IP_3 se une a la membrana del retículo endoplásmico, abriendo los canales del calcio y aumentando la concentración de calcio dentro de la célula. Las concentraciones de calcio aumentadas pueden provocar la contracción del músculo liso, aumentar la secreción de las glándulas exocrinas y la liberación de hormonas o transmisores, o aumentar la fuerza y velocidad de contracción del corazón. El DAG, que se mantiene asociado a la membrana debido a su carácter hidrófobo, hace que la proteína cinasa C se desplace desde el citosol hasta la membrana, donde el DAG puede regular la actividad de esta última. Hay al menos seis tipos de proteína cinasa C, con más de 50 dianas que pueden dar lugar a:

- Liberación de hormonas y neurotransmisores.
- Contracción del músculo liso.
- Inflamación.
- Transporte iónico.
- Formación de tumores.

Sistema guanilil ciclasa

La guanilil ciclasa cataliza la conversión de GTP a guanosina monofosfato cíclico (GMPc), que provoca la activación de la proteína cinasa G, que, a su vez, fosforila las proteínas contráctiles y los canales iónicos. El receptor del péptido natriurético auricular presenta actividad transmembrana de guanilil ciclasa tras la unión del péptido natriurético auricular, mientras que presenta actividad guanilil ciclasa citoplásmica cuando es la bradisinina la que activa los receptores en la membrana de las células endoteliales para generar óxido nítrico que, a su vez, actúa como segundo mensajero para activar la guanilil ciclasa dentro de la célula.

3. Receptores asociados a tirosina cinasa

Los receptores asociados a tirosina cinasa están involucrados en la regulación del crecimiento y diferenciación y en las respuestas a las señales metabólicas. La velocidad de respuesta de la transducción iniciada por la enzima es lenta (minutos). Ejemplos son los receptores para insulina, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento epidérmico.

La activación de los receptores de tirosina cinasa provoca la autofosforilación de los residuos de tirosina, con la consecuente activación de diversas vías relacionadas con proteína cinasas. Estos receptores se han convertido en dianas importantes de determinados tipos de fármacos antineoplásicos (v. [cap. 13](#)).

4. Receptores asociados a ácido desoxirribonucleico (ADN)

Los receptores asociados a ácido desoxirribonucleico (ADN) están localizados en el interior de la célula y, por tanto, los agonistas deben atravesar la membrana celular para llegar al receptor. El agonista se une al receptor y este complejo receptor-agonista es transportado hasta el núcleo con la ayuda de las proteínas chaperonas. Una vez en el núcleo, el complejo puede unirse a secuencias específicas de ADN y, por tanto, alterar la expresión de genes específicos. En consecuencia, la transcripción de este gen específico a ácido ribonucleico mensajero (ARNm) aumenta o disminuye y, por tanto, también aumenta o disminuye la cantidad de ARNm disponible para su traducción en una proteína. El proceso es mucho más lento que en otras interacciones receptor-ligando y sus efectos normalmente son más duraderos. Ejemplos de moléculas con receptores asociados a ADN son los corticoides, la hormona tiroidea, el ácido retinoico y la vitamina D.

Apuntes y sugerencias



Los fármacos, al igual que los mediadores químicos endógenos, actúan en los receptores situados en la membrana celular, en el citoplasma de la célula o en el núcleo celular, para producir una respuesta celular y, a la larga, también orgánica o tisular.

Interacciones fármaco-receptor

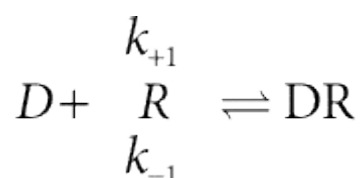
La mayoría de los fármacos producen sus efectos actuando sobre proteínas específicas llamadas receptores.

Los receptores responden a sustancias químicas endógenas en el organismo, que son transmisores sinápticos (p. ej., ACh o noradrenalina) u hormonas (endocrinas, como la insulina, o mediadores locales, como la histamina). Estas sustancias químicas o fármacos se clasifican en dos categorías:

- **Agonistas:** activan los receptores y producen la respuesta consecuente.
- **Antagonistas:** se unen a los receptores, pero no causan su activación. Los antagonistas reducen las posibilidades de unión de los transmisores o agonistas al receptor y, por tanto, se oponen a su acción, disminuyendo o anulando los receptores del sistema.

Las fuerzas electrostáticas atraen inicialmente a un fármaco hasta un receptor. Si la forma del fármaco corresponde a la del lugar de unión del receptor, se mantendrá allí, temporalmente mediante enlaces débiles o, en el caso de los antagonistas irreversibles, permanentemente mediante enlaces covalentes más potentes. La afinidad entre el fármaco y el receptor se define por el número de enlaces y por la bondad del ajuste entre ambos, de manera que la afinidad será mayor cuanto mayor sea el número de enlaces y mejor sea el ajuste.

La afinidad se define por la constante de disociación, que se representa con el símbolo K_d . Cuanto menor sea K_d , mayor será la afinidad. Los valores de K_d del orden nanomolar representan fármacos (D) con una alta afinidad por su receptor (R):



La velocidad con la que se produce la reacción directa depende de la concentración del fármaco [D] y de la concentración del receptor [R]:

$$\text{Velocidad de asociación} = K_{+1} [D][R]$$

La velocidad con que se produce la reacción inversa depende principalmente de la interacción entre el fármaco y el receptor [DR]:

$$\text{Velocidad de asociación} = K_{-1} [\text{DR}]$$

$$K_d = K_{-1} / K_{+1}$$

K_a es la constante de asociación y se utiliza para cuantificar la afinidad. Se puede definir como la concentración del fármaco que produce el 50% de la respuesta máxima en equilibrio, en ausencia de receptores de reserva:

$$K_a = 1 / K_d$$

Los fármacos con una afinidad alta se mantienen unidos a su receptor durante un período relativamente largo y se dice que tienen una velocidad de desaparición lenta, es decir, en un momento dado la probabilidad de que un receptor cualquiera esté ocupado por el fármaco es alta.

La capacidad de que un fármaco se combine con un tipo de receptor se denomina especificidad. Aunque ningún fármaco es totalmente específico, la mayoría muestra una acción relativamente selectiva en algún tipo de receptor.

Agonistas

Un agonista (A) se une al receptor (R) y la energía química liberada con esa unión induce un cambio de conformación que desencadena una serie de sucesos bioquímicos dentro de la célula, provocando la respuesta (AR^*). La ecuación correspondiente es:



donde: (1) afinidad; (2) eficacia.

Los agonistas parciales no pueden conseguir la misma respuesta máxima que los agonistas puros, incluso cuando su afinidad por el receptor sea la misma (fig. 1.6).

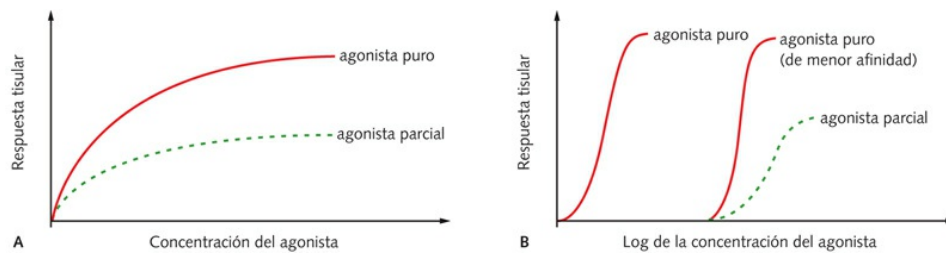


FIG. 1.6 Comparación entre un agonista parcial y un agonista puro, mostrando la curva dosis-respuesta **(A)** y la curva del logaritmo dosis-respuesta **(B)**. (Tomado de Neal MJ. *Medical Pharmacology at a Glance*, 6th edition. Wiley-Blackwell, 2009.)

La capacidad de los agonistas de activar los receptores tras su unión a ellos se denomina eficacia, de manera que:

- Los agonistas puros tienen una eficacia alta y son capaces de producir una respuesta máxima, incluso si están ocupando solo un pequeño porcentaje de los receptores disponibles.
- Los agonistas parciales tienen una eficacia baja y son incapaces de provocar la respuesta máxima, incluso si están ocupando todos los receptores disponibles.

Antagonistas

Los antagonistas se unen a los receptores, pero no los activan; no inducen un cambio de conformación y, por tanto, su eficacia intrínseca es nula. Sin embargo, los antagonistas impiden la unión de los agonistas, ya que ocupan el receptor y, por tanto, bloquean su acción.

Existen dos tipos de antagonistas: competitivos y no competitivos.

Antagonistas competitivos

Los antagonistas competitivos se unen reversiblemente a los receptores, disminuyendo el número de receptores disponibles, de manera que:

- Se produce un desplazamiento paralelo hacia la derecha de la curva dosis-respuesta del agonista (fig. 1.7).
- La respuesta máxima no disminuye, un efecto que refleja el hecho de que el efecto del antagonista pueda anularse aumentando la dosis del agonista, es decir, el bloqueo es superable. El aumento de la concentración del agonista aumenta la probabilidad de que el agonista ocupe el lugar que deja un antagonista en el receptor.
- La magnitud del desplazamiento en la curva dosis-respuesta del agonista que produce el antagonista refleja la afinidad del antagonista por el receptor. Los antagonistas de afinidad alta se mantienen unidos al receptor durante un período de tiempo relativamente prolongado, permitiendo que el agonista tenga pocas posibilidades de ocupar el lugar del antagonista.

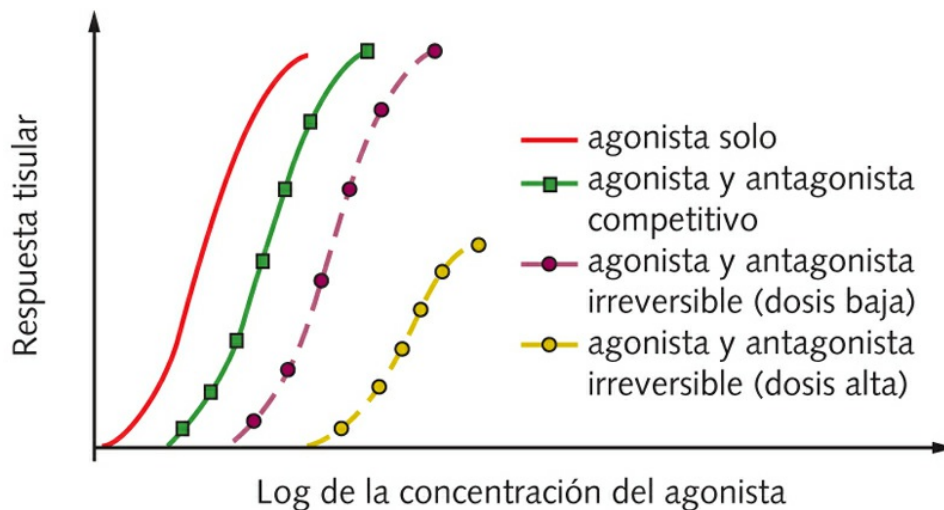


FIG. 1.7 Comparación de las curvas del logaritmo dosis-respuesta de los agonistas competitivos y no competitivos (irreversibles). (Tomado de Neal MJ. *Medical Pharmacology at a Glance*, 6th edition. Wiley-Blackwell, 2009.)

Este concepto se puede cuantificar en términos de la relación entre las dosis (se conoce como gráfico de Schild). La relación entre la dosis es la relación de la concentración del agonista que produce una respuesta dada en presencia y en ausencia de una cierta concentración del antagonista; por ejemplo, una relación entre dosis de tres nos dice que se necesitarían tres veces más agonista para producir una respuesta dada en presencia del antagonista que en ausencia de este.

Nota clínica



Un hombre de 22 años es ingresado en el hospital con signos de depresión respiratoria, somnolencia, bradicardia y confusión. Su novia informa al equipo médico de que el paciente consume heroína y, por tanto, existe la sospecha de una sobredosis. La heroína actúa como un agonista, activando los receptores opioides. La naloxona es un antagonista competitivo en dichos receptores y, por tanto, se administra como tratamiento. Minutos más tarde, la situación del paciente mejora y su frecuencia respiratoria vuelve hasta valores normales. Un ajuste cuidadoso de la dosis de naloxona permitiría tratar la depresión respiratoria sin provocar signos de abstinencia aguda.

Antagonistas no competitivos

Los antagonistas no competitivos también se conocen como antagonistas irreversibles.

- Los antagonistas no competitivos producen un desplazamiento paralelo hacia la derecha de la curva dosis-respuesta del agonista (v. [fig. 1.7](#)).
- Su presencia disminuye la respuesta máxima, lo que refleja el hecho de que el efecto del antagonista no pueda superarse por la adición de

dosis mayores de agonista. Sin embargo, en concentraciones bajas se puede producir un desplazamiento paralelo sin que disminuya la respuesta máxima. Este comportamiento nos informa de que no es necesario ocupar todos los receptores para provocar la respuesta máxima; puesto que los antagonistas irreversibles eliminan de manera efectiva los receptores, debe haber algunos receptores de reserva.

Reserva de receptores

Aunque en una escala logarítmica la relación entre la concentración del agonista y la respuesta se representa con una curva sigmoide simétrica, en pocas ocasiones una respuesta del 50% se corresponde con una ocupación del 50% de los receptores, debido a la presencia de receptores de reserva.

Este exceso de receptores se conoce como reserva de receptores y sirve para definir mejor la sensibilidad de la célula ante pequeñas variaciones de la concentración del agonista. La baja eficacia de los agonistas parciales puede superarse en tejidos que cuenten con una reserva importante de receptores y, en esas circunstancias, los agonistas parciales pueden actuar como agonistas puros.

Potencia

La potencia se relaciona con la concentración de un fármaco necesaria para provocar una respuesta. La CE_{50} , donde CE se refiere a la concentración eficaz, es una cifra que se utiliza para cuantificar la potencia. La CE_{50} es la concentración del fármaco necesaria para producir el 50% de la respuesta máxima; por tanto, un fármaco será más potente cuanto menor sea su CE_{50} . En cuanto a los agonistas, la potencia está relacionada tanto con la afinidad como con la eficacia, pero para los antagonistas solo se tiene en cuenta la afinidad, ya que no tienen eficacia ([tabla 1.2](#)).

Tabla 1.2

Definiciones básicas

Definición	Explicación
Afinidad	Número de enlaces y precisión del encaje entre fármaco y receptor
Agonista	Un ligando que se une a un receptor y lo activa
Antagonista	Un ligando que se une a un receptor, pero no lo activa. Impide la unión de un agonista
Eficacia	Capacidad de los agonistas, una vez unidos, de activar los receptores
Potencia	Concentración de fármaco necesaria para provocar una respuesta

Otras variables también pueden afectar a la eficacia de un fármaco aparte de su potencia. Por ejemplo, si un fármaco potente *in vitro* es metabolizado en el estómago o si le afecta el pH del estómago, estaría disponible una cantidad mucho menor para llegar al sitio diana. Es decir, si se administra en forma de comprimido, tendría una potencia menor que la predicha *in vitro*.

- Por tanto, la eficacia de un fármaco (farmacodinámica: el efecto biológico de un fármaco sobre el cuerpo) depende de muchos factores que abarca el término *farmacocinética*: la forma en la que el cuerpo afecta al fármaco a lo largo del tiempo, es decir, los factores que determinan su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Farmacocinética

La farmacología se puede dividir en dos disciplinas, a saber: farmacocinética y farmacodinámica.

Administración

Un fármaco se puede administrar por diversas vías.

Tópica

Los fármacos tópicos se aplican en el lugar en el que son necesarios, lo que les da la ventaja de que no tienen que atravesar barreras o membranas. Esto significa que hay mayor concentración del fármaco en el tejido diana, con menor absorción del fármaco hacia la circulación sistémica y, por tanto, con menos probabilidad de efectos adversos no deseados. Ejemplos son las pomadas cutáneas, las gotas óticas o nasales, y los colirios y los aerosoles que se inhalan para el tratamiento del asma.

Enteral

La administración enteral significa que el fármaco alcanza su objetivo a través del intestino. Esta es la vía de administración menos predecible debido al potencial metabolismo hepático después de la absorción hacia la circulación hepatoportal (el denominado *metabolismo de primer paso*) (fig. 1.8), a la descomposición química y a la posible fijación a los alimentos en el tubo digestivo. Los fármacos deben atravesar varias barreras, lo que puede ser un problema, dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas, como la carga y el tamaño.

- Sin embargo, la mayoría de los fármacos se administran por vía oral, a menos que sean inestables o se inactiven con rapidez en el tubo digestivo, o cuando la eficacia de su absorción en el tubo digestivo sea dudosa (p. ej., por vómitos o diarrea).
- Además, la absorción bucal o sublingual de los fármacos evita la circulación portal y, por tanto, es una vía útil para administrar aquellas sustancias que sufren un alto grado de metabolismo de primer paso (algo que es inevitable si se utiliza la vía oral). También es útil para fármacos potentes que no tienen un sabor desagradable, como la nitroglicerina sublingual, que se administra para aliviar los ataques agudos de angina.
- También la administración de fármacos por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, significa que el metabolismo de primer paso en el hígado es menor, porque el retorno venoso desde la parte inferior del tubo digestivo es menor que el que se produce desde su

parte alta. Sin embargo, tiene la desventaja de una absorción errática.

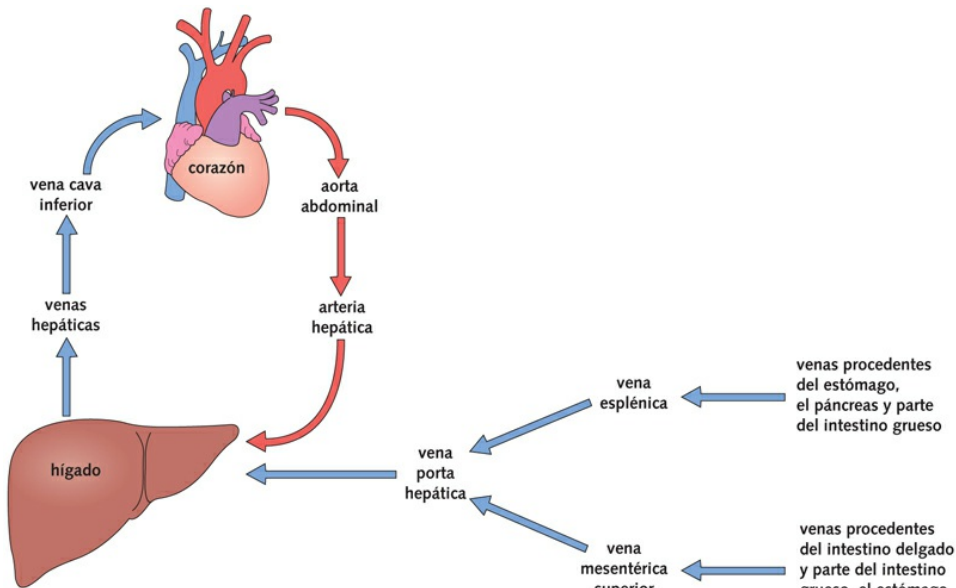


FIG. 1.8 Sistema portal hepático y vascularización arterial y venosa del hígado.

Parenteral

La administración parenteral significa que el fármaco se administra de tal forma que se evita el intestino. Por ejemplo, la proteína insulina se destruye en el medio ácido del estómago y por las enzimas digestivas del intestino y, por tanto, debe inyectarse, normalmente por vía subcutánea.

La inyección de fármacos por vía intravenosa se utiliza en ocasiones y tiene varias ventajas:

- Es la vía de administración más directa. El fármaco entra en el torrente sanguíneo directamente y así evita las barreras a la absorción.
- El fármaco se distribuye en un gran volumen y actúa con rapidez.

Se trata de una importante vía para fármacos que deben administrarse de forma continuada mediante perfusión o para aquellos que dañan los tejidos.

Otras vías de administración parenterales son la subcutánea, la intramuscular, la epidural o la intratecal entre las vías inyectables, y los parches transdérmicos entre las no inyectables.

La unión del fármaco a un excipiente o su administración simultánea con un vasoconstrictor, como la epinefrina, para reducir el flujo sanguíneo hacia la zona, puede reducir la velocidad de absorción en el lugar de inyección. Este método se utiliza habitualmente para la administración de anestésicos locales y la epinefrina en preparados de anestésicos locales tiene el beneficio

añadido de atenuar la hemorragia, al reducir el flujo sanguíneo, cuando se utiliza en intervenciones dentales o para realizar biopsias cutáneas.

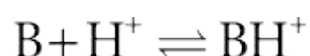
Absorción de fármacos

La biodisponibilidad depende tanto de la absorción como del metabolismo y cuantifica la proporción del fármaco que accede a la circulación sistémica. Será del 100% después de una inyección intravenosa, pero después de la administración oral dependerá de las características fisicoquímicas del fármaco, del paciente y de las circunstancias en las que se administró.

Los fármacos deben atravesar las membranas para entrar en las células o para pasar entre los compartimentos corporales; por tanto, la absorción depende tanto de propiedades fisicoquímicas como de factores fisiológicos.

Membranas celulares

Las membranas celulares están formadas por bicapas lipídicas y, por tanto, la absorción es normalmente proporcional a la liposolubilidad del fármaco. Las moléculas no ionizadas (B) son mucho más solubles que las ionizadas (BH⁺) y están rodeadas por una «capa» de agua.



Tamaño

El tamaño molecular pequeño es otro factor que favorece la absorción. La mayoría de los fármacos son moléculas pequeñas que pueden difundir a través de las membranas en su estado no cargado.

pH

Como la mayoría de los fármacos son bases débiles, ácidos débiles o anfóteros, el pH del entorno en que se disuelven y el pK_a del fármaco serán importantes para determinar la fracción de la forma no ionizada que estará en solución y que puede difundir a través de las membranas celulares (v. [fig. 1.9](#)). El pK_a de un fármaco se define como el pH en el que el 50% de las moléculas en solución se encuentra en forma ionizada y se expresa mediante la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

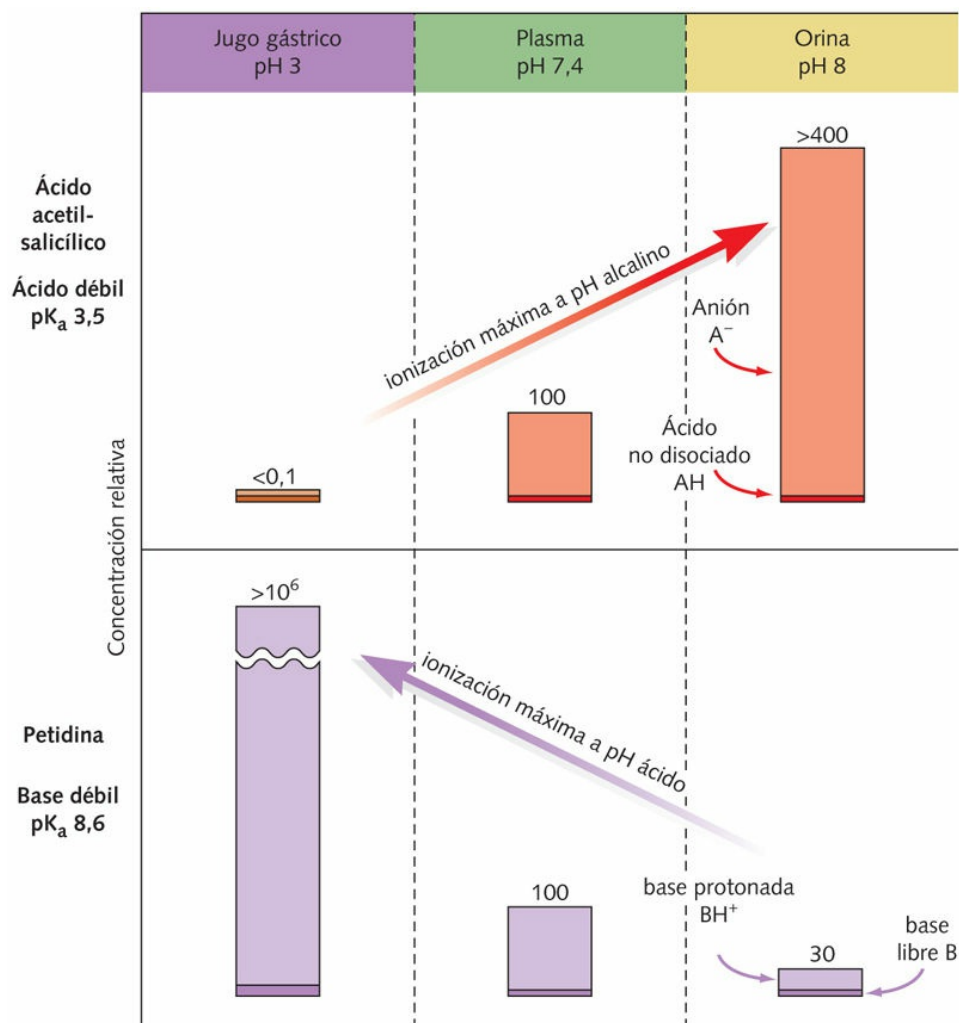
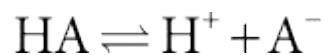


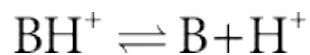
FIG. 1.9 Partición teórica de un ácido débil (ácido acetilsalicílico) y una base débil (petidina) entre los compartimentos acuosos (orina, plasma y jugo gástrico) según la diferencia de pH entre ellos. (Tomado de Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2016.)

Para moléculas ácidas:



$$\text{pK}_a = \text{pH} + \log [\text{HA}] / [\text{A}^-]$$

Para moléculas básicas:



$$pK_a = pH + \log[BH^+] / [B]$$

Los fármacos tenderán a encontrarse en la forma ionizada cuando se exponen a un entorno cuyo pH es el opuesto al suyo propio. Por tanto, los ácidos se ionizarán progresivamente cuando aumente el pH (es decir, sea más básico).

Es útil considerar tres compartimentos corporales importantes en relación con el plasma (pH = 7,4), estómago (pH = 2) y orina (pH = 8). Los ejemplos incluyen los siguientes:

- El ácido acetilsalicílico es un ácido débil ($pK_a = 3,5$) y su absorción será más favorable, por tanto, en el estómago, donde no estará cargado, y no en el plasma o la orina, donde la carga será muy elevada; el ácido acetilsalicílico en dosis altas puede incluso dañar el estómago.
- La morfina es una base débil ($pK_a = 8$) con carga muy alta en el estómago, bastante alta en el plasma y mediana en la orina. La morfina puede atravesar la barrera hematoencefálica, pero se absorbe mal y erráticamente desde el tubo digestivo, y se metaboliza en el hígado. Por tanto, debe administrarse por una vía inyectable o en forma de cápsulas de liberación retardada. Algunos fármacos, como los compuestos de amonio cuaternario (p. ej., suxametonio o tubocurarina), siempre están cargados y, por tanto, deben administrarse por vía inyectable o inhalada (p. ej., bromuro de tiotropio).

Distribución de fármacos

Cuando los fármacos han llegado a la circulación, se distribuyen por todo el organismo. Como la mayoría de ellos tiene un tamaño molecular muy pequeño, pueden abandonar la circulación mediante filtración capilar para actuar en los tejidos.

La semivida de un fármaco ($t_{1/2}$) es el tiempo necesario para que su concentración plasmática se reduzca a la mitad de su valor original. La velocidad de transporte en la sangre es muy rápida.

- Los fármacos se encuentran disueltos en la sangre o están unidos a proteínas plasmáticas, como la albúmina. La albúmina es la proteína circulante más importante para la unión de muchos fármacos ácidos.
- Los fármacos que son básicos tienden a unirse a una fracción globulina que aumenta con la edad. La fracción de fármaco unida se ve limitada al sistema vascular y es incapaz de ejercer sus acciones, lo que llega a ser un problema si es mayor del 80%.
- Los fármacos pueden interaccionar entre ellos y uno puede desplazar

a otro. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico puede desplazar a la benzodiazepina diazepam de la albúmina.

El volumen de distribución aparente (V_d) es el espacio farmacocinético en el que, según los cálculos, se distribuye un fármaco.

$$V_d = \frac{\text{Dosis administrada}}{\text{Concentración plasmática aparente inicial}}$$

Los valores del V_d :

- Menores que el volumen de un determinado compartimento corporal indican que el fármaco está contenido dentro de ese compartimento. Por ejemplo, cuando el volumen de distribución es menor de 5 l, es probable que el fármaco esté restringido al espacio vascular.
- Los valores de V_d menores de 15 l indican que el fármaco está restringido al líquido extracelular.
- Los valores de V_d mayores de 15 l indican una distribución dentro del agua corporal total. Algunos fármacos (normalmente, básicos) tienen un volumen de distribución que es mayor que el peso corporal, en cuyo caso se está produciendo la unión a los tejidos. Estos fármacos tienden a estar contenidos fuera de la circulación y pueden acumularse en determinados tejidos. Las sustancias muy liposolubles, como el tiopental, pueden acumularse en la grasa. La mepacrina, un antipalúdico, se encuentra en una concentración en el hígado que es 200 veces mayor que en el plasma, porque se une a los ácidos nucleicos. Algunos fármacos incluso pasan al interior de ciertos órganos mediante transporte activo; por ejemplo, las hormonas yodadas se acumulan en la tiroides.

Nota clínica

Los anestesiólogos deben tener en consideración el peso del paciente antes de administrar tiopental porque es un fármaco muy liposoluble que se acumulará en la grasa de los pacientes obesos, por lo que tendrá una semivida más prolongada que en los pacientes más delgados.

Metabolismo de fármacos

Antes de ser excretados del organismo, la mayoría de los fármacos son metabolizados. Un pequeño número de ellos existe en su forma completamente ionizada a un pH fisiológico (7,4), y, debido a su naturaleza

altamente polar, se metaboliza muy poco o nada. Las reacciones metabólicas secuenciales que se producen se clasifican en fase 1 y fase 2.

Lugares del metabolismo de fármacos

El hígado es el lugar principal del metabolismo, si bien la mayoría de los tejidos son capaces de metabolizar fármacos específicos. Otros lugares de metabolismo son riñones, pulmones y tubo digestivo. Las enfermedades de estos órganos pueden, por tanto, influir sobre la farmacocinética.

Los fármacos administrados por vía oral, que normalmente se absorben en el intestino delgado, alcanzan el hígado a través de la circulación portal. En ese momento, o dentro del intestino delgado, los fármacos pueden metabolizarse extensamente, lo que se conoce como metabolismo o efecto de primer paso y significa que llegará a la circulación sistémica una cantidad considerablemente menor de la que circula por la vena porta (v. [fig. 1.10](#)). Este comportamiento puede ser un problema, ya que significa que el fármaco se debe administrar en dosis más altas y que sus efectos pueden llegar a ser impredecibles, debido a la variación individual en el metabolismo de primer paso. Los fármacos que sufren un grado muy elevado de metabolismo de primer paso, como el anestésico local lidocaína, no se pueden administrar por vía oral y deben administrarse por otra vía.

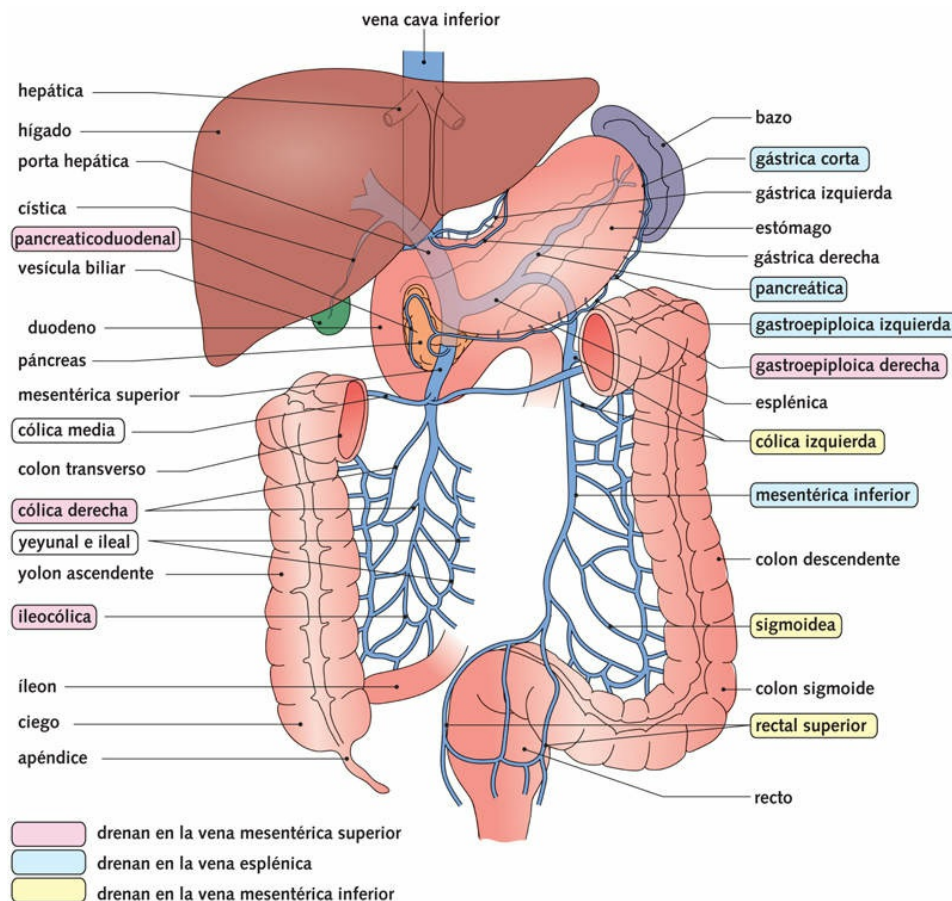


FIG. 1.10 Sistema venoso portal.

Reacciones metabólicas de fase 1

Las reacciones metabólicas de fase 1 son de oxidación, reducción e hidrólisis. En ellas, se introduce un grupo funcional, como OH^- o NH_2 , que aumenta la polaridad de la molécula del fármaco y proporciona un sustrato para las reacciones de fase 2.

Oxidación

Las oxidaciones son el tipo de reacción más frecuente y son catalizadas por un sistema enzimático que se conoce como sistema oxidasa microsomal de función mixta, que se localiza en el retículo endoplásmico liso. Cuando el tejido se homogeniza, el sistema enzimático forma vesículas pequeñas, que se denominan microsomas.

El citocromo P_{450} :

- Es la enzima más importante, si bien hay otras enzimas implicadas. Esta enzima es una hemoproteína que requiere la presencia de oxígeno, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) y NADPH citocromo P_{450} reductasa para funcionar.
- Hay varios cientos de isoformas, algunas de las cuales son constitutivas, mientras que otras se sintetizan en respuesta a señales específicas. La especificidad por el sustrato de esta enzima depende de la isoforma, pero tiende a ser baja, lo que significa que esta enzima puede oxidar una gran variedad de fármacos.

Aunque las reacciones de oxidación suelen inactivar el fármaco, en ocasiones se produce un metabolito que es farmacológicamente activo y que puede tener una duración de acción que es mayor que la de la molécula original. En esos casos, el fármaco se conoce como profármaco, como la codeína, que se desmetila a morfina.

Reducción

Las reacciones de reducción también implican la participación de enzimas microsomales, pero son mucho menos frecuentes que las reacciones de oxidación. Un ejemplo de un fármaco sujeto a reducción es la prednisona, que se administra como profármaco y se reduce al glucocorticoide activo prednisolona.

Hidrólisis

La hidrólisis no se restringe al hígado y se produce en varios tejidos. El ácido acetilsalicílico se hidroliza espontáneamente a ácido salicílico en presencia de humedad.

Reacciones metabólicas de fase 2

Las moléculas de fármacos que poseen un lugar idóneo que ya estaba presente antes de la fase 1 o que es resultado de una reacción de fase 1 son susceptibles de sufrir reacciones de fase 2. Las reacciones de fase 2 implican una conjugación, es decir, la unión de un grupo químico grande a un grupo funcional en la molécula del fármaco. La conjugación hace que el fármaco sea más hidrófilo y, por tanto, se excrete con mayor facilidad del organismo.

- La conjugación tiene lugar principalmente en el hígado, si bien puede producirse en gran variedad de tejidos.
- Los grupos químicos implicados son estructuras endógenas activadas, como el ácido glucurónico, sulfatos, metilos, acetilos y glutatión.
- Las enzimas responsables de la conjugación existen en muchas isoformas y muestran una especificidad relativa por el sustrato y los metabolitos.

A diferencia de los productos de las reacciones de fase 1, el conjugado es casi invariablemente inactivo. Una excepción importante es la morfina, que se convierte en 6-glucurónido de morfina, que posee un efecto analgésico más duradero que el de la propia morfina.

Factores que afectan al metabolismo

La inducción enzimática provoca aumento de la síntesis o descenso de la degradación de las enzimas, y se produce como consecuencia de la presencia de una sustancia exógena. Así, por ejemplo:

- Algunos fármacos son capaces de aumentar la actividad de ciertas isoenzimas del sistema citocromo P₄₅₀ y, por tanto, incrementan su propio metabolismo y también el de otros fármacos.
- Los fumadores pueden presentar un metabolismo aumentado de algunos fármacos debido a la inducción del citocromo P₄₄₈ por unos componentes del humo del tabaco.
- Por el contrario, algunos fármacos inhiben la actividad enzimática microsomal y, por tanto, incrementan su propia actividad, así como la de otros fármacos.

En la [tabla 1.3](#) se muestran algunos ejemplos de fármacos inductores enzimáticos y los fármacos cuyo metabolismo se ve afectado. Dos fármacos pueden competir por una enzima metabólica, en cuyo caso disminuirá el metabolismo de uno o ambos. Es lo que se conoce como inhibición.

Tabla 1.3

Ejemplos de fármacos que inducen o inhiben las enzimas que metabolizan fármacos

Fármacos que modifican la acción enzimática	Fármacos cuyo metabolismo está afectado
Inducción enzimática	
Fenobarbital y otros barbitúricos	Warfarina
Rifampicina	Anticonceptivos orales
Fenitoína	Corticoides
Etanol	Ciclosporina
Carbamazepina	
Inhibición enzimática	
Alopurinol	Azatioprina
Cloranfenicol	Fenitoína
Corticoides	Varios fármacos: ADT, ciclofosfamida
Cimetidina	Muchos fármacos: amiodarona, fenitoína, petidina
Inhibidores de la MAO	Petidina
Eritromicina	Ciclosporina
Ciprofloxacino	Teofilina

ADT, antidepresivo tricíclico; MAO, monoaminoxidasa.

Adaptada de Rang et al., 2012. Pharmacology, 7th edition, Churchill Livingstone.

Las enzimas que metabolizan fármacos pueden verse influidas por muchos aspectos de la dieta, como la relación entre proteínas e hidratos de carbono, los flavonoides contenidos en la verdura o los hidrocarburos aromáticos policíclicos que contienen los alimentos cocinados en la barbacoa.

Sobredosis

Los fármacos de los que se ingiere entre 2 y 1.000 veces su dosis terapéutica pueden producir efectos indeseables y tóxicos. El paracetamol puede ser letal en dosis altas (2-3 veces la dosis terapéutica máxima), debido a la acumulación de sus metabolitos.

El paracetamol se conjuga con ácido glucurónico y sulfato en la fase 2 del proceso metabólico, siendo estas rutas saturables cuando se ingieren dosis altas del fármaco, que entonces deberá metabolizarse mediante oxidasas de función mixta, dando lugar a la formación del metabolito tóxico *N*-acetil-*p*-benzoquinona, que se inactiva mediante glutatión. Sin embargo, este metabolito tóxico reacciona con los componentes nucleares de la célula cuando el glutatión se ha agotado, provocando necrosis hepática y renal.

En casos de sobredosis de paracetamol, puede administrarse *N*-acetilcisteína o metionina, ya que ambas incrementan la formación hepática de glutatión y las reacciones de conjugación, respectivamente.

Excreción de fármacos

Los fármacos se excretan del organismo por diferentes vías.

Predominantemente, la excreción tiene lugar a través de los riñones hacia la

orina o por el tubo digestivo en la bilis y las heces. Las sustancias volátiles se exhalan predominantemente por los pulmones hacia el aire exterior. En menor grado, los fármacos pueden abandonar el organismo a través de la leche materna y el sudor.

El volumen de plasma que se depura de fármaco por unidad de tiempo se denomina aclaramiento.

Excreción renal

La filtración glomerular, la reabsorción tubular (pasiva y activa) y la secreción tubular determinan la proporción en que un fármaco se excretará por los riñones.

Los capilares glomerulares permiten el paso de moléculas con un peso molecular menor de 20.000. En consecuencia, el filtrado glomerular contiene la mayoría de las sustancias del plasma, excepto las proteínas.

- En los capilares glomerulares la carga negativa de la membrana corpuscular repele negativamente las moléculas cargadas, incluidas las proteínas plasmáticas.
- Además, los fármacos unidos a proteínas plasmáticas como la albúmina no se filtrarán.

La mayor parte del fármaco en la sangre no pasa al filtrado glomerular, pero sí atraviesa los capilares peritubulares del túbulo proximal, donde, dependiendo de su naturaleza, se transportará hacia la luz del túbulo por uno de los dos mecanismos de transporte existentes. Uno es el transportador de las moléculas ácidas, y el otro, el transportador de las moléculas básicas.

- En los capilares peritubulares, la secreción tubular es responsable de la mayor parte de la excreción del fármaco que es eliminada por los riñones y, a diferencia de la filtración glomerular, permite el aclaramiento de sustancias unidas a proteínas plasmáticas. Los fármacos que comparten el mismo mecanismo de transporte pueden competir entre sí, en cuyo caso se reducirá la excreción de todos ellos.
- La reabsorción de un fármaco dependerá de la fracción de moléculas ionizada que, a su vez, depende del pH de la orina.
- Las enfermedades renales disminuyen la excreción de algunos fármacos. El grado de deterioro de la excreción se puede deducir midiendo el aclaramiento de creatinina en el transcurso de 24 h.

Excreción gastrointestinal

Algunos fármacos conjugados se excretan en la bilis y después pasan al interior del intestino, donde son hidrolizados para formar el compuesto original, pudiendo ser nuevamente reabsorbidos. Esta «circulación enterohepática» prolonga los efectos de estos fármacos.

Apuntes y sugerencias



El hígado es el principal lugar de inactivación de fármacos, y los riñones y el tubo digestivo son los lugares principales para su excreción. Las enfermedades de estos órganos alterarán la farmacocinética de un fármaco.

Aspectos matemáticos de la farmacocinética

Orden cinético

Dos clases de cinéticas, relacionadas con la concentración plasmática, describen la velocidad con que el fármaco abandona el organismo.

- La cinética de orden cero (fig. 1.11A) describe un descenso de las concentraciones del fármaco en el organismo que es independiente de la concentración plasmática y cuya velocidad se mantiene constante por un factor limitante, como la disponibilidad de un cofactor enzimático. Cuando se traza la concentración plasmática frente al tiempo, se obtiene una línea recta que representa ese descenso. El alcohol es un ejemplo de sustancia que muestra una cinética de orden cero.
- La cinética de primer orden (fig. 1.11B) es la que presenta la mayoría de los fármacos. Describe el descenso de su concentración en el organismo, que es dependiente de la concentración plasmática, ya que la concentración del sustrato (fármaco) es el factor limitante de la velocidad. Cuando se traza la concentración plasmática frente al tiempo, el descenso es exponencial.

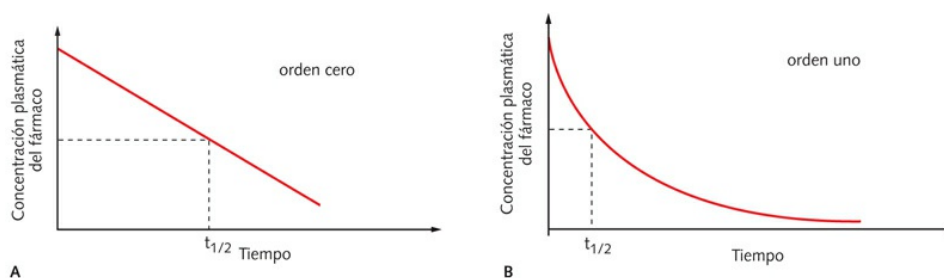


FIG. 1.11 Representación gráfica de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo. **A.** De un fármaco que presenta una cinética de orden cero. **B.** De un fármaco que muestra una cinética de primer orden. $t_{1/2}$, semivida.

Modelo monocompartimental

El modelo monocompartimental normalmente brinda una aproximación clínica adecuada de la concentración, al considerar el organismo como un único compartimento. Dentro de este compartimento único, el fármaco es

absorbido, distribuido inmediatamente y posteriormente eliminado por metabolismo y excreción.

Si el volumen del compartimento es V_d y la dosis administrada es D , la concentración inicial del fármaco, C_o , será:

$$C_o = D / V_d$$

El tiempo que tarda la concentración plasmática del fármaco en reducirse a la mitad de su valor original es la semivida del fármaco. El declive de la concentración, aunque es exponencial, se puede dibujar como una línea recta cuando se representa el logaritmo de la concentración plasmática frente al tiempo después de la administración por vía intravenosa (fig. 1.12A).

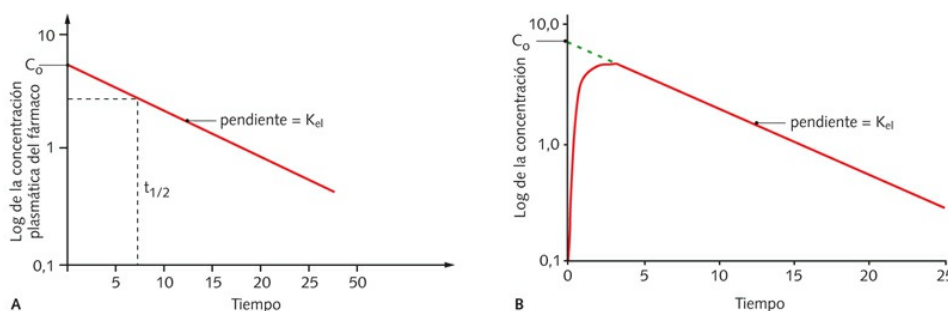


FIG. 1.12 Representación gráfica del logaritmo de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo de un fármaco compatible con el modelo farmacocinético monocompartimental abierto. **A.** Después de la administración de una dosis intravenosa, suponiendo una cinética de primer orden. **B.** Después de la administración de una dosis oral. C_o , concentración inicial del fármaco; K_{el} , constante de eliminación. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds] *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

La semivida está relacionada con la constante de eliminación (K_{el}) por la siguiente ecuación:

$$t_{1/2} \times K_{el} = \text{logaritmo neperiano de } 2 (\ln 2)$$

La semivida está relacionada con el V_d , pero no determina la capacidad del organismo de eliminar el fármaco de la circulación, ya que tanto el V_d como la semivida varían en la misma dirección. La capacidad del organismo de eliminar un fármaco de la sangre se denomina aclaramiento (Cl_p) y es constante para cada fármaco:

$$Cl_p = V_d \times K_{el}$$

Si el fármaco no se administra por vía parenteral, al trazar el logaritmo de su concentración plasmática frente al tiempo, habrá que tener en cuenta tanto la absorción como la eliminación desde el compartimento (fig. 1.12B).

El modelo monocompartimental es muy utilizado para calcular la dosis del fármaco que debe administrarse. El modelo bicompartimental amplía este modelo, al considerar el organismo como dos compartimentos, lo que permite tener en cuenta también la fase de distribución del fármaco.

Abordaje independiente del modelo

En cuanto a los fármacos que presentan cinética de primer orden, su cantidad en el organismo va aumentando hasta que se iguala con la cantidad excretada, en cuyo momento se alcanza un estado de equilibrio (fig. 1.13), de manera que:

- El tiempo hasta alcanzar el estado de equilibrio es normalmente igual a cuatro o cinco semividas.
- La cantidad de fármaco en el organismo en equilibrio dependerá de la frecuencia de administración: a mayor frecuencia, mayor cantidad de fármaco y menor variación entre las concentraciones plasmáticas pico y valle (máxima y mínima). Si la frecuencia de administración es mayor que la semivida, el fármaco se acumulará.

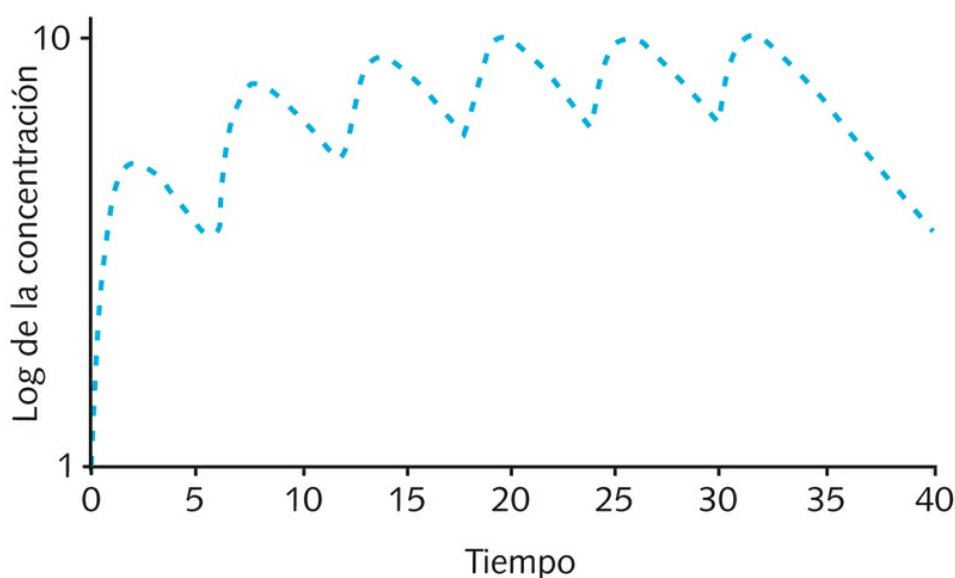


FIG. 1.13 Representación gráfica del logaritmo de la concentración plasmática del fármaco frente al tiempo de un fármaco administrado por vía oral cada 6 h cuando su semivida terminal de eliminación es de 6 h.

La dosis de carga se calculará de acuerdo con la concentración plasmática deseada en equilibrio (C_{ss}) y con el volumen de distribución (V_d) del fármaco:

$$\text{Dosis de carga (mg / kg)} = V_d (1 / \text{kg}) \times C_{ss} (\text{mg / l})$$

Adherencia (cumplimiento)

Por último, a pesar de no ser en sí misma una propiedad farmacológica, es importante tener en cuenta el cumplimiento o adherencia por parte de los pacientes a los tratamientos. Para que algunos fármacos sean eficaces (p. ej., los antibióticos), deben tomarse a intervalos regulares y durante un cierto período de tiempo.

La adherencia puede ser un problema en pacientes pediátricos y ancianos. En el caso de los niños, los padres deben recordar administrar la medicación y seguir las instrucciones con precisión, y el niño debe colaborar y no escupir ni tirar el medicamento. De manera similar, en la tercera edad se debe verificar la capacidad de los pacientes de comprender y recordar que tienen que tomar su medicación, así como su capacidad física para llevar a cabo esa tarea. Por ejemplo, un anciano con artritis puede tener gran dificultad para tomar los medicamentos sin ayuda. Además, la adherencia es baja si los pacientes deben tomar varios medicamentos.

Para mantener la adherencia es importante disponer de formas de dosificación que resulten adecuadas. Muchos comprimidos se presentan ahora con recubrimiento de azúcar, con lo que son más fáciles de tomar, y un gran número de medicamentos elaborados para niños se presenta en forma de elixires o suspensiones que se pueden comercializar con sabores diversos, lo cual reduce los problemas de su administración.

La vía de administración puede afectar a la adherencia. Por ejemplo, es más sencillo tomar un fármaco por vía oral que inyectarlo. La amplia variedad de dispositivos disponibles para administrar fármacos inhalados muchas veces es problemática porque puede hacer falta una buena coordinación para que funcionen adecuadamente, algo que puede ser difícil para los pacientes jóvenes, debilitados y ancianos.

La pauta de administración también es un aspecto importante de la adherencia. Cuanto más fácil sea de seguir y cuanto menor sea la frecuencia de administración del medicamento, más probable será que el paciente cumpla con el tratamiento.

Interacciones farmacológicas y efectos adversos

Interacciones farmacológicas

Los fármacos interactúan de varias formas que pueden producir efectos indeseados. Existen dos tipos de interacciones: farmacodinámicas y farmacocinéticas.

Interacciones farmacodinámicas

Las interacciones farmacodinámicas implican un conflicto directo entre los efectos de varios fármacos. Este conflicto da lugar a que el efecto de uno de ellos se potencie o se reduzca. Así, por ejemplo:

- El propranolol, un antagonista del receptor adrenérgico β que se administra para el tratamiento de la angina y la hipertensión, reducirá el efecto del salbutamol, un agonista del receptor adrenérgico β_2 que se administra para el tratamiento del asma. Por tanto, deberá evitarse administrar beta-bloqueantes a pacientes asmáticos o deberán administrarse con precaución.
- La administración de inhibidores de la monoaminoxidasa, que inhiben el metabolismo de las catecolaminas, potencia los efectos de fármacos como la efedrina. Esta potenciación provoca la liberación de noradrenalina de sus depósitos en las terminaciones nerviosas.

Interacciones farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de una sustancia dependen de la absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por tanto, cualquier fármaco que interfiera con estos procesos alterará el efecto de otras sustancias.

- Si se administran diuréticos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la acción antihipertensiva de los diuréticos se reducirá. Los AINE provocan este efecto al reducir la síntesis de prostaglandinas en el riñón, deteriorando con ello el flujo sanguíneo renal y, en consecuencia, disminuyendo la excreción de residuos y sodio. Por tanto, aumentan el volumen de sangre y la presión arterial.
- La inducción enzimática, que se produce como consecuencia de la administración de algunos fármacos, puede afectar al metabolismo de otras sustancias en las que también actúe la enzima (v. [tabla 1.3](#)).

Sin embargo, en algunos casos, los fármacos se utilizan juntos para que su

interacción pueda producir el efecto deseado.

- Por ejemplo, la carbidopa es un fármaco utilizado junto con la levodopa (L-dopa) en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La L-dopa, que se convierte en dopamina en el organismo, puede atravesar la barrera hematoencefálica. La carbidopa impide la conversión de L-dopa a dopamina, pero no puede atravesar la barrera hematoencefálica y, por tanto, reduce los efectos secundarios periféricos, a la vez que permite que se produzcan los efectos deseados del fármaco.

Nota clínica

El Sr. Abbas tiene 66 años y toma metoprolol, un β -bloqueante, por su hipertensión. Tuvo un infarto de miocardio hace 2 días y ahora tiene taquicardia ventricular (un tipo de arritmia cardíaca). Se le ha administrado amiodarona (un fármaco antiarrítmico de clase III) para reducir su frecuencia cardíaca. Dado que la amiodarona inhibe las enzimas del citocromo P₄₅₀ responsables de la degradación de metoprolol, existe el riesgo de que la concentración plasmática de metoprolol sea mayor de lo que cabría esperar. Por tanto, el médico responsable debe vigilar al paciente para detectar una frecuencia cardíaca excesivamente lenta y un bloqueo cardíaco.

Efectos adversos

Además de interactuar entre sí y con su tejido diana, los fármacos también interaccionarán con otros tejidos y órganos, y alterarán su función. Ningún fármaco está exento de producir efectos adversos, si bien su intensidad y frecuencia variarán no solo en cada fármaco, sino también en cada persona.

El hígado y los riñones son susceptibles de sufrir los efectos adversos de los fármacos, ya que son los lugares de su metabolismo y excreción. Algunos fármacos provocan hepatotoxicidad o nefrotoxicidad.

Algunas personas son más propensas a sufrir los efectos adversos de los fármacos.

- Las mujeres gestantes deben tener cuidado al utilizar algunos fármacos que son teratógenos, es decir, causan malformaciones fetales (p. ej., la talidomida para los vómitos matutinos en la década de 1960).
- Las mujeres que estén dando el pecho también deben tener cuidado con los fármacos que reciben, ya que muchos pueden pasar al lactante en desarrollo a través de la leche materna.
- Los pacientes que tienen otra enfermedad subyacente, como una enfermedad hepática o renal. Estas enfermedades disminuirán el

metabolismo y la excreción de los fármacos, y producirán los efectos secundarios que produciría el aumento de la dosis.

- Los ancianos, que, al estar polimedicados, tienen un riesgo mayor de sufrir interacciones farmacológicas y los efectos secundarios asociados. Además, los ancianos presentan una reducción del aclaramiento renal y un sistema nervioso más sensible a los fármacos. La dosis administrada inicialmente es, en general, el 50% de la dosis del adulto y algunos fármacos están contraindicados.
- Los niños, al igual que los ancianos, tienen un riesgo mayor de toxicidad, debido a la inmadurez de los sistemas de aclaramiento.
- Los pacientes que tienen defectos enzimáticos genéticos, como la carencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, que provocará hemólisis si se ingiere un fármaco oxidante, como el ácido acetilsalicílico.

Algunos fármacos son carcinógenos, es decir, inducen cáncer. Las reacciones alérgicas a ciertos fármacos son frecuentes y se presentan en el 2-25% de los casos. En su mayor parte no son graves, como las reacciones cutáneas, si bien en casos muy poco frecuentes se presentan reacciones, como el shock anafiláctico (hipersensibilidad tipo 1), que pueden ser mortales a menos que reciban tratamiento con epinefrina por vía intramuscular. La reacción alérgica más frecuente se debe a penicilina, que produce shock anafiláctico aproximadamente en 1:50.000 personas.

Apuntes y sugerencias



Una reacción adversa y una reacción alérgica a un fármaco son cosas distintas. Las reacciones adversas habitualmente son irritaciones leves, mientras que una reacción alérgica puede ser potencialmente mortal.

Antecedentes farmacológicos y desarrollo del fármaco

Historial farmacoterapéutico

La obtención del historial farmacoterapéutico es un componente fundamental de la historia clínica, ya que los efectos de los fármacos son causa de una proporción significativa de ingresos hospitalarios y de posibles interacciones farmacológicas y reacciones adversas que es fundamental prever.

Se debe obtener una lista completa de los nombres y dosis de fármacos que utiliza el paciente, tanto de prescripción (anotando el nombre registrado y el nombre genérico, p. ej., Viagra y sildenafil, respectivamente) como cualquier otro medicamento o suplemento que pueda comprar sin receta en la farmacia. Las mujeres olvidan a menudo la píldora anticonceptiva y la hormonoterapia sustitutiva, y deben ser preguntadas al respecto, con tacto. Los pacientes con artritis toman a menudo AINE y paracetamol, y se les preguntará específicamente sobre ello. También se anotará la frecuencia con que se toman, y a qué horas.

Si el paciente se presenta con muchos botes y envases de comprimidos, hay que comprobar que todos ellos le pertenecen y no son de su pareja o de otra persona. Pregunte siempre si está tomando todos los medicamentos tal como se le han prescrito.

En ocasiones, es útil conocer qué fármacos ha tomado en el pasado reciente y en el pasado remoto, por ejemplo, los inhibidores de la monoaminooxidasa deben interrumpirse al menos 3 semanas antes de empezar a tomar un antidepresivo diferente.

También es esencial comprobar si el paciente ha tenido alguna reacción adversa a fármacos o a otras sustancias no farmacológicas, como el látex. Se explorará qué sucedió y qué se hizo al respecto. Una molestia de estómago al día siguiente de tomar penicilina es un efecto secundario habitual y en el futuro no será necesario elegir otro antibiótico cuando se trate una infección sensible a penicilina. Un exantema cutáneo generalizado y dificultad respiratoria que requirió la administración de epinefrina y el ingreso hospitalario sugiere una reacción medicamentosa alérgica y, por tanto, en el futuro deberá evitarse este fármaco y cualquier fármaco relacionado. La alergia a fármacos debe quedar claramente señalada en las anotaciones del paciente y en las hojas de tratamiento.

Los antecedentes familiares de las reacciones adversas a fármacos están limitados normalmente a los antecedentes de anestésicos, donde la preocupación se centra, sobre todo, en los fármacos relajantes musculares, en particular en el suxametonio.

También es importante obtener los antecedentes de consumo de drogas y otras sustancias recreativas o ilícitas, pero es un tema sensible y difícil de

abordar. Hay que ser muy discreto al interrogar al paciente. También deberá anotarse el consumo de tabaco.

Por último, es importante conocer la enfermedad hepática o renal y los problemas de salud general cuando llega el momento de su tratamiento y prescripción, ya que no se pueden olvidar algunas consideraciones farmacológicas específicas, como no prescribir ácido acetilsalicílico en la enfermedad ulcerosa péptica o estrógenos a pacientes con cánceres dependientes de estrógenos. Esos aspectos surgirán normalmente a lo largo del proceso de anamnesis.

Apuntes y sugerencias



Los puntos más relevantes del historial farmacoterapéutico son:

- Fármacos utilizados actualmente y en el pasado, y sus dosis.
- Reacciones adversas y alergias a fármacos.
- Antecedentes familiares de alergias.
- Consumo de drogas y sustancias recreativas.
- Enfermedades renales o hepáticas y generales existentes.

Desarrollo de fármacos

La industria farmacéutica ha producido cientos de miles de sustancias en los últimos 50 años, si bien son muy pocas las que pasaron el cribado preclínico y menos del 10% de ellas sobrevivieron a la evaluación clínica.

Un fármaco potencial debe atravesar cuatro etapas de desarrollo desde su descubrimiento hasta su aprobación ([tabla 1.4](#)).

Tabla 1.4

Las cinco fases de desarrollo y farmacovigilancia de un fármaco

Fase	Objetivos principales/medios utilizados en la investigación	Sujetos
Preclínica	Farmacología	<i>In vitro</i>
	Toxicología	Animales de laboratorio
Fase 1	Farmacología clínica y toxicología	Sujetos sanos y/o pacientes
	Metabolismo y biodisponibilidad del fármaco Evaluación de la seguridad	
Fase 2	Estudios iniciales de tratamiento Evaluación de la eficacia	Pequeño número de pacientes
Fase 3	Ensayos controlados y aleatorizados de gran tamaño	Número elevado de pacientes
	Comparación entre tratamientos nuevos y antiguos Evaluación de la seguridad y la eficacia	
Fase 4	Seguimiento poscomercialización	Todos los pacientes a los que se les prescribe el fármaco

	Seguridad a largo plazo y acontecimientos poco frecuentes	
	Notificación con la tarjeta amarilla	

La fase 4 puede considerarse una fase continua donde los fármacos son monitorizados después de ser aprobados para su uso general. En esta fase ya se conocen la eficacia y la relación dosis-respuesta, si bien su perfil de efectos secundarios suele ser incompleto y se sigue recopilando información sobre aquellas reacciones confirmadas o probablemente relacionadas con el nuevo medicamento.

En el Reino Unido, este proceso se conoce como sistema de tarjetas amarillas. El British National Formulary (BNF) contiene unas tarjetas amarillas que el personal médico puede completar documentando las reacciones adversas farmacológicas de sus pacientes para su envío posterior a la Medicines Control Agency. Esta agencia coteja esos datos y los utiliza para vigilar los efectos adversos más frecuentes o intensos. Los datos se difunden en las ediciones posteriores del BNF o se usan para reevaluar ciertas autorizaciones de comercialización.

Resumen del capítulo

- Los fármacos pueden producir sus efectos actuando sobre macromoléculas celulares específicas, habitualmente proteínas. La mayor parte actúan a través de receptores de las membranas celulares, aunque también pueden actuar sobre moléculas transportadoras y enzimas.
- La interacción con canales iónicos activados por ligando (receptores iónicos) produce hiperpolarización o despolarización. La interacción con receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos) lleva a la participación de segundos mensajeros y a la liberación de calcio o la fosforilación de proteínas. La activación de receptores unidos a cinasas produce la fosforilación de proteínas, que induce la transcripción génica y la síntesis de proteínas. La activación de receptores nucleares lleva a la transcripción génica y la síntesis de proteínas.
- Los fármacos se pueden administrar por vía tópica, enteral o parenteral. La farmacocinética permite la modelización de la excreción, el metabolismo y la posología de los fármacos, así como establecer relaciones con su concentración plasmática.
- Los fármacos pueden interaccionar de forma no deseable por mecanismos tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos. Las reacciones adversas a medicamentos se originan en la interacción de los fármacos con los tejidos y órganos de tal manera que alteran su función. Las reacciones adversas suelen ser leves, mientras que las reacciones alérgicas pueden ser potencialmente mortales.
- El desarrollo de un fármaco se divide en una fase preclínica y otras 4

fases posteriores en las que se realizan ensayos de un tamaño cada vez mayor. La fase 4 es el seguimiento poscomercialización y se mantiene activa permanentemente, una vez que el fármaco ha sido comercializado.

Sistema nervioso periférico

Conceptos básicos

El sistema nervioso central está formado por el sistema nervioso periférico (SNP), constituido por los nervios y ganglios fuera del encéfalo y la médula espinal (el sistema nervioso central [SNC]). El SNP conecta el SNC con las extremidades y los órganos, y constituye una vía de transmisión entre el encéfalo y la médula espinal, por un lado, y el resto del cuerpo, por el otro. El SNP se subdivide en el sistema nervioso somático (SNS) y el sistema nervioso autónomo (SNA). El SNS es responsable del control del músculo esquelético voluntario, mientras que el SNA realiza el control involuntario del músculo liso y las glándulas. Los nervios aferentes son responsables de transmitir la sensibilidad del cuerpo al SNC y los nervios eferentes son responsables de enviar órdenes desde el SNC hasta el cuerpo, a través del SNS. El hipotálamo regula el SNA y es responsable de regular la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la digestión, la respuesta pupilar y la micción, además de la respuesta de lucha o huida.

Conducción nerviosa

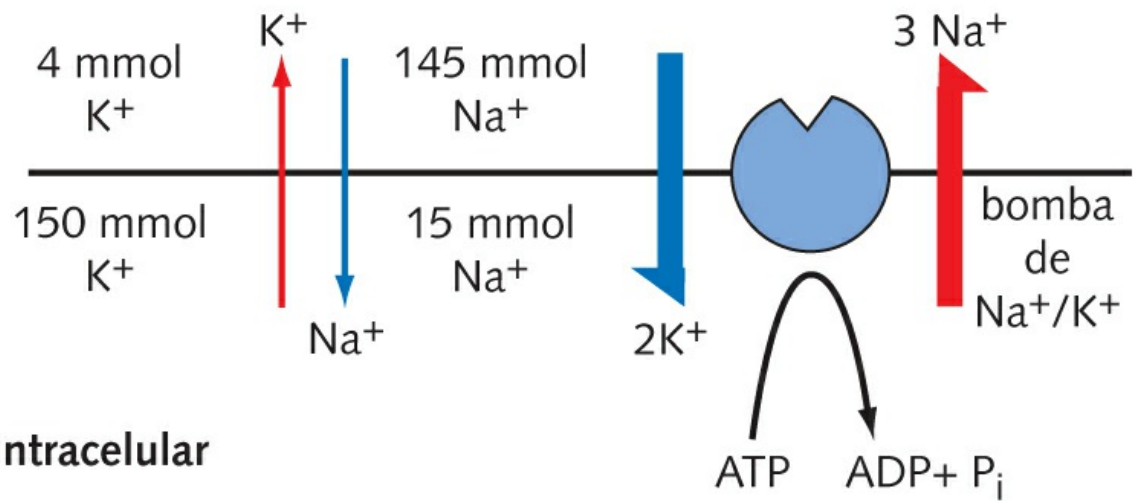
La conducción de los impulsos a través de los nervios se produce como un fenómeno de «todo o nada», que se conoce como potencial de acción. El potencial de acción se debe a la apertura dependiente del voltaje de los canales de sodio y de potasio situados en la membrana celular.

Todas las células mantienen un potencial interno negativo entre -30 y -80 mV, que se debe a que la permeabilidad de la membrana plasmática es diferente para el sodio (Na^+) y para el potasio (K^+). La membrana es relativamente impermeable al Na^+ . El Na^+ también se intercambia por K^+ mediante la bomba de Na^+/K^+ . La consecuencia es que la concentración intracelular de K^+ es mayor y la de Na^+ menor que las correspondientes concentraciones extracelulares. El potencial de sodio en equilibrio (E_{Na^+}) es de $+60$ mV, y el de potasio (E_{K^+}) es de -90 mV. Dado que un nervio en reposo tiene entre 50 y 75 veces más canales de potasio abiertos que de sodio, el potencial de membrana en reposo es de -70 mV.

En la [figura 2.1](#) se muestran las concentraciones de sodio y potasio en el interior y el exterior de un nervio en reposo. La bomba de Na^+/K^+ (Na^+/K^+ ATPasa) es una bomba dependiente de energía que funciona para mantener el gradiente de concentración de esos dos iones a través de la membrana. Por cada dos iones de potasio que entran en la célula, se bombean tres iones de sodio hacia el exterior, por lo que se conserva la excitabilidad de la célula. En la [figura 2.2](#) y la [tabla 2.1](#) se resumen los acontecimientos que se producen durante un potencial de acción nervioso.

- Durante un potencial de acción nervioso, la velocidad de entrada de sodio en el axón es mayor que la velocidad de salida de potasio del axón, momento en que la membrana se despolariza (pérdida del gradiente eléctrico a través de la membrana).
- La despolarización provoca la retroalimentación positiva de sodio, haciendo que se abran más canales de sodio regulados por voltaje, y la membrana se despolariza aún más.
- Para que se genere un potencial de acción, tiene que alcanzarse un umbral, que normalmente será 15 mV mayor que el potencial de membrana en reposo.
- La membrana se repolariza cuando los canales de sodio se inactivan. Se abre un subgrupo especial de canales de potasio y el potasio sale del axón.
- Los canales de sodio recuperan finalmente su estado excitable en reposo y la bomba Na^+/K^+ ATPasa restaura el potencial de membrana de nuevo a -70 mV.

extracelular



intracelular

FIG. 2.1 Concentraciones intracelulares y extracelulares de sodio y potasio. La bomba de Na^+/K^+ mantiene estos gradientes de concentración a través de la membrana celular. *ADP*, adenosina difosfato; *ATP*, adenosina trifosfato.

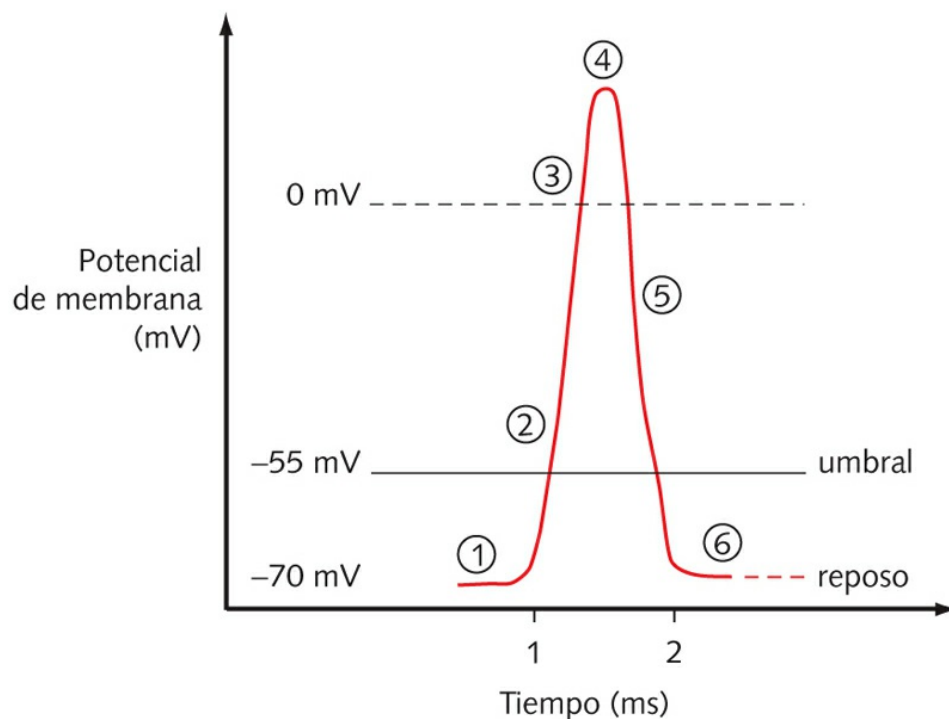


FIG. 2.2 Potencial de acción nervioso. Para la explicación de los puntos 1-6, véase la [tabla 2.1](#).

Tabla 2.1

Estado de los canales de sodio y potasio, y del potencial de

membrana en diferentes fases del potencial de acción nervioso

Canales de sodio		Canales de potasio	Potencial de membrana
1	Cerrados en reposo	Cerrados en reposo	Reposo (-70 mV)
2	Abiertos	Cerrados en reposo	Despolarización (pendiente del potencial de acción)
3	Se abren más canales	Cerrados en reposo	Más despolarización
4	Se cierran canales (quedan inactivos)	Un subgrupo especial de canales comienza a abrirse	Se alcanza el máximo del potencial de acción
5	Todos inactivados	Se abren más canales	Repolarización
6	Cerrados en reposo	Se cierran canales	Se restablece el potencial de membrana en reposo

En la [figura 2.3](#) se muestran los canales de sodio activados por voltaje en sus estados inactivado, activado y en reposo. Dentro del canal existen dos tipos de compuertas, las puertas m y las puertas h. Ambas se abren o se cierran de acuerdo con el estado del canal.

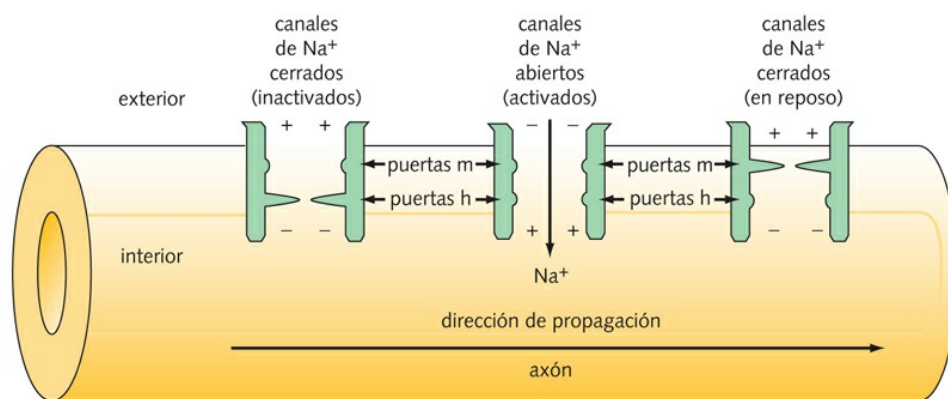


FIG. 2.3 Canales de sodio activados por voltaje en sus estados inactivado, activado y en reposo. Las puertas m y h se abren o se cierran en función del estado del canal.

En el canal de sodio en reposo, las puertas m se mantienen cerradas por el gradiente eléctrico de membrana intensamente negativo (-70 mV). Cuando comienza a propagarse un potencial de acción, la pérdida del potencial de membrana hace que las puertas m se abran, permitiendo la entrada de sodio en la célula y aumentando la propagación del potencial de acción. Después de un período de tiempo muy breve, otro cambio de conformación hace que las puertas h se cierren, inactivando el canal de sodio. La membrana entonces se repolariza y, cuando llega a -70 mV, se vuelven a cerrar las puertas m y las puertas h se abren, de manera que el canal de sodio recupera su estado de reposo.

Canal de sodio

Los canales de sodio dependientes de potencial están presentes en todos los

tejidos excitables. Se trata de una proteína transmembrana compuesta por cuatro dominios, cada uno de ellos con seis regiones transmembrana. Es sensible al potencial de membrana y deja pasar selectivamente los iones de sodio.

Los anestésicos locales, al unirse a la sexta región transmembrana del cuarto dominio, bloquean el canal de sodio (v. [cap. 10](#)) y, por tanto, la conducción nerviosa.

Tamaño de las fibras nerviosas

Las fibras nerviosas pequeñas se bloquean de forma preferente por la alta relación entre su superficie y su volumen. Por tanto, se produce un bloqueo diferencial en el que se bloquean las fibras nociceptivas pequeñas (dolor) y las autónomas, pero no así las más grandes, que participan en el movimiento y en el tacto.

Sistema nervioso somático

Unión neuromuscular

La unión neuromuscular es una sinapsis química formada por los axones de los nervios motores y las fibras musculares. Es el lugar en el que una neurona motora puede transmitir una señal a la fibra muscular, con la consiguiente contracción muscular.

Fisiología de la transducción (transmisión neuromuscular)

El músculo esquelético (voluntario) está innervado por las neuronas motoras, cuyos axones pueden propagar los potenciales de acción a velocidades altas. El área del músculo que se encuentra junto a la terminación axónica se conoce como placa motora y la sinapsis química entre los dos se conoce como unión neuromuscular (UNM). La terminación axónica posee vesículas unidas a la membrana que contienen el neurotransmisor acetilcolina (ACh). La despolarización de la terminación presináptica del nervio por un potencial de acción (generado por la entrada de sodio) provoca la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje y permite la entrada de iones de calcio en la terminación. Normalmente, la concentración de iones de calcio dentro de los nervios es muy baja, mucho menor que la concentración externa. Esta entrada de calcio da lugar a la liberación de ACh mediante exocitosis desde las vesículas. La ACh atraviesa el espacio hasta la membrana muscular, donde se une al receptor nicotínico de acetilcolina (nicAChR) o es inactivada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE) (fig. 2.4). Después, se producen varios fenómenos:

- Durante la fijación, la ACh se une al nicAChR, que es un canal iónico que permite la entrada de cationes en el músculo (principalmente, sodio, pero también potasio en menor grado).
- Durante el cambio de conformación se abre el poro del canal iónico durante 1 ms, tiempo durante el cual entran en la célula aproximadamente 20.000 iones de sodio. Esto provoca una despolarización conocida como potencial de la placa motora (PPM) que despolariza la fibra muscular adyacente.
- Si la respuesta celular es suficientemente intensa, se genera un potencial de acción en el resto de la fibra muscular (por la entrada de sodio), dando lugar a la apertura de canales de calcio activados por voltaje, aunque en esta ocasión es la entrada de calcio la que media en la contracción.
- La ACh se inactiva con rapidez por la AChE, que hidroliza la ACh en dos metabolitos inactivos: colina y ácido acético.
- En la síntesis de ACh, la colina generada es captada por las

terminaciones nerviosas, donde otra enzima, la colina acetiltransferasa (ChAT), la convierte de nuevo en ACh, que puede ser reutilizada.

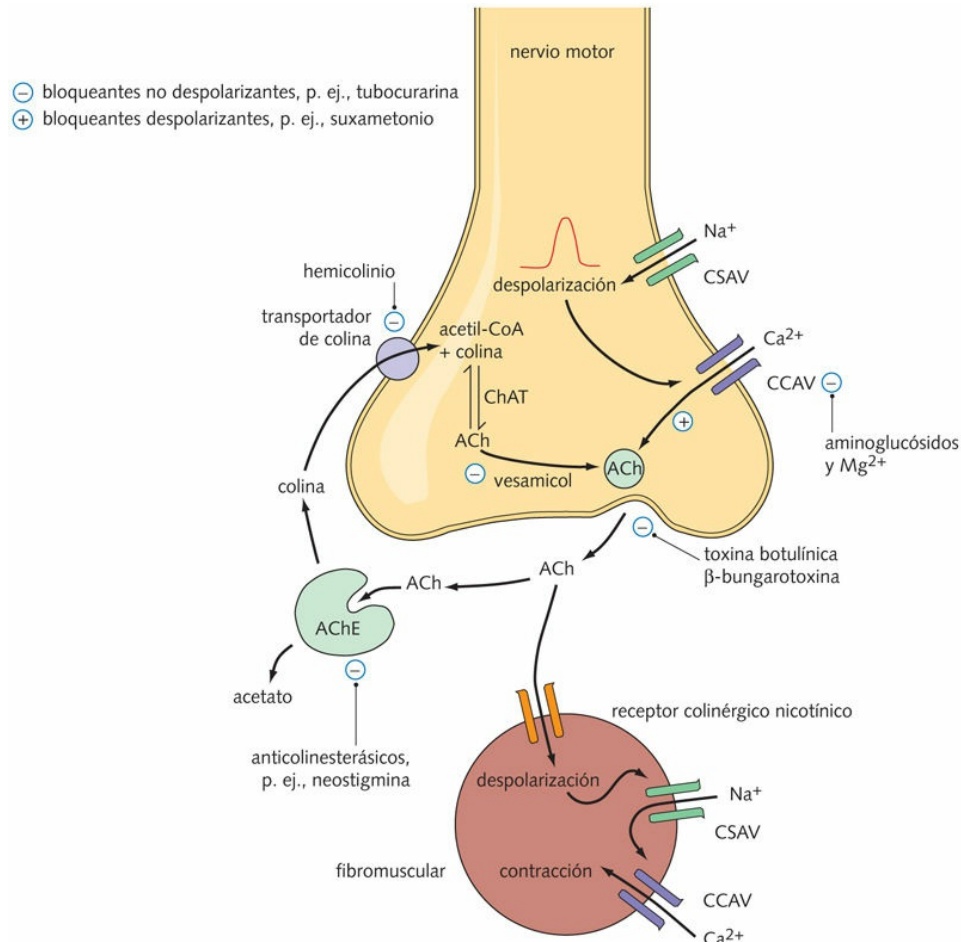


FIG. 2.4 Fisiología de la transducción del impulso en la unión neuromuscular (UNM), que muestra el lugar de acción de los fármacos utilizados. ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterasa; CCAV, canales de calcio activados por voltaje; CSAV, canales de sodio activados por voltaje; ChAT, colina acetiltransferasa; vesamicol, fármaco experimental.

Apuntes y sugerencias



En una unión neuromuscular, el impulso eléctrico procedente del nervio motor se convierte en una señal química que da lugar a la contracción de la fibra muscular. Hay varios fármacos que actúan en la unión neuromuscular.

Receptor nicotínico de acetilcolina

El nicAChR está compuesto por cinco subunidades (dos α , una β , una γ y una δ) que atraviesan la membrana y rodean un poro central. El lugar de unión de la ACh se encuentra en las subunidades α , es decir, la ACh debe unirse a

ambas subunidades α para que el canal se abra.

Cada subunidad tiene cuatro regiones de transmembrana (hélices), es decir, cada receptor cuenta con un total de 20 regiones. Una de las hélices transmembrana (M_2) de cada una de las subunidades forma el recubrimiento del poro del canal.

Dianas del tratamiento farmacológico

Existen tres dianas terapéuticas principales situadas en la UNM (tabla 2.2):

- La liberación presináptica.
- El nicAChR.
- La acetilcolinesterasa.

Tabla 2.2

Dianas de los fármacos clínicamente útiles en la unión neuromuscular

Lugar	Acción	Uso
nicAChR	Bloqueo de la transmisión	Bloqueantes neuromusculares para cirugía
AChE	Aumento de la transmisión	Neuropatía periférica; por ejemplo, miastenia grave
Liberación	Bloqueo de la transmisión	Espasmos, como estrabismo, tics, temblores, etc.

AChE, acetilcolinesterasa; *nicAChR*, receptor colinérgico nicotínico.

Fármacos que actúan sobre la unión neuromuscular

Fármacos presinápticos

Los fármacos pueden bloquear la transmisión neuromuscular actuando a nivel presináptico inhibiendo la síntesis o la liberación de ACh.

Fármacos que inhiben la síntesis de ACh

El paso limitante de la velocidad en la síntesis de ACh es la captación de colina por las terminaciones nerviosas.

El hemicolinio es un análogo de la colina que bloquea competitivamente el transportador de colina y provoca la depleción de los depósitos de ACh. El inicio de acción de este fármaco es lento, debido al tiempo que tardan en vaciarse los depósitos de ACh. Esta característica, junto con la naturaleza dependiente de la frecuencia del bloqueo (la depleción de los depósitos está relacionada con la liberación de ACh), hace que esta sustancia no sea útil en la práctica clínica. El bloqueo se revierte administrando colina.

Fármacos que inhiben el almacenamiento de ACh en las vesículas

El vesamicol inhibe el transporte activo de ACh en las vesículas de almacenamiento y da lugar al bloqueo neuromuscular. Sin embargo, este

fármaco es solo una herramienta experimental y no se ha autorizado su uso clínico.

Fármacos que inhiben la liberación de ACh

La entrada de calcio en las terminaciones nerviosas es necesaria para que se produzca la liberación de ACh. Por tanto, los fármacos que inhiben este paso, como los antibióticos aminoglucósidos (p. ej., estreptomicina), provocarán bloqueo neuromuscular. La parálisis muscular es un efecto secundario ocasional de los aminoglucósidos, pero puede revertirse mediante la administración de sales de calcio.

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el bacilo anaerobio *Clostridium botulinum*. La toxina es muy potente y se cree que inhibe la liberación de ACh al inactivar la actina, que es necesaria para la exocitosis. En el botulismo, una intoxicación alimentaria grave causada por esta toxina, las víctimas sufren parálisis progresiva parasimpática y motora. La β -bungarotoxina contenida en el veneno de una serpiente actúa de forma parecida a la toxina botulínica.

En ocasiones, la toxina botulínica tipo A se utiliza en la clínica para el tratamiento de trastornos que cursan con una contracción muscular excesiva (disonías), espasticidad y movimientos involuntarios. La toxina botulínica también se administra mediante inyección local para tratar el estrabismo, la incontinencia urinaria y la hiperhidrosis. Sin embargo, su uso más frecuente es en estética, para disminuir la aparición de arrugas.

Nota clínica



El síndrome miasténico de Lambert-Eaton está causado por autoanticuerpos contra los canales de calcio activados por voltaje presinápticos, y es un trastorno autoinmunitario poco frecuente que se asocia al cáncer microcítico de pulmón.

Fármacos postsinápticos

Algunos fármacos también pueden bloquear la transmisión neuromuscular postsinápticamente. La mayor parte de los anestésicos son fármacos postsinápticos.

Bloqueantes no despolarizantes

Actúan como antagonistas competitivos, al unirse al nicAChR, pero sin activarlo, con lo que producen una parálisis motora. A menudo se utilizan como complementos a la anestesia general. Para impedir la transmisión debe bloquearse aproximadamente el 80-90% de los receptores, ya que la cantidad de ACh liberada por la despolarización de la terminación nerviosa normalmente es mucho mayor que la necesaria para generar un potencial de acción en el músculo. Todos estos fármacos son compuestos de amonio

cuaternario y, por tanto, no atraviesan la barrera hematoencefálica ni la placenta. Se absorben mal por vía oral y deben administrarse mediante inyección intravenosa.

El principal efecto secundario de estos fármacos es la hipotensión causada por el bloqueo de la transmisión ganglionar. La liberación de histamina por los mastocitos, que provoca broncoespasmo, puede ser un problema en algunos pacientes.

Con algunos de estos fármacos se observa la llamada «fatiga tetánica» (es decir, imposibilidad para mantener la tensión muscular durante una estimulación nerviosa breve) debida al bloqueo de los autorreceptores presinápticos, que normalmente mantienen la liberación de ACh durante la estimulación repetida. El bloqueo puede revertirse mediante fármacos anticolinesterásicos o fármacos despolarizantes.

La mayor parte de los anestésicos que se utilizan en la práctica clínica son bloqueantes no despolarizantes. Se muestran más detalles en la [tabla 2.3](#).

Tabla 2.3

Bloqueantes no despolarizantes de los receptores postsinápticos de la unión neuromuscular

Fármaco	Duración aproximada (min)	Efectos secundarios			Eliminación
		Bloqueo ganglionar	Liberación de histamina	Otros	
Pancuronio	40-60	X	Minima	Bloqueo de los receptores muscarínicos del corazón → taquicardia	Principalmente renal
Galamina	15	X	X	Bloqueo de los receptores muscarínicos del corazón → taquicardia	Principalmente renal: evitar en pacientes con nefropatías
Alcuronio	20	X	X	Dependientes de la dosis	Principalmente hepática
Vecuronio	20-30	X	X		Principalmente hepática
Atracurio	15-30	X	A veces		Degradación en plasma al pH del organismo (eliminación de Hofmann)

Bloqueantes despolarizantes (no competitivos)

Los bloqueantes despolarizantes activan inicialmente los receptores, causando su despolarización, pero, al hacerlo, bloquean su activación posterior.

Los bloqueantes despolarizantes actúan en la placa motora de la misma forma que la ACh, es decir, incrementan la permeabilidad a los cationes de la placa motora. Sin embargo, a diferencia de la ACh, que se libera en impulsos breves y se hidroliza con rapidez, los bloqueantes despolarizantes se mantienen asociados a los receptores el tiempo suficiente para causar una despolarización mantenida y la pérdida consecuente de la excitabilidad eléctrica (fase I).

La administración repetida o continua de bloqueantes despolarizantes hace que el bloqueo sea más bien del tipo característico de los fármacos no despolarizantes. Se conoce como fase II y se debe probablemente a la desensibilización del receptor, por la cual la placa motora se vuelve menos sensible a la ACh. En ese momento el bloqueo comienza a mostrarse, y se revierte parcialmente por fármacos anticolinesterásicos.

El suxametonio es el único bloqueante despolarizante que se utiliza en la práctica clínica por su rapidez de inicio y por su corta duración de acción (aproximadamente 4 min). Debe administrarse mediante inyección intravenosa. Se hidroliza con rapidez por la colinesterasa plasmática, aunque algunas personas que tienen una variante genética de esta enzima pueden presentar un bloqueo neuromuscular que puede durar horas. Debe señalarse que el suxametonio puede causar hipertermia maligna (espasmo muscular intenso y aumento llamativo de la temperatura corporal) en algunos pacientes con una infrecuente enfermedad hereditaria que afecta a los canales de calcio.

Los efectos secundarios de los bloqueantes despolarizantes son los siguientes:

- Espasmos iniciales, que se producen antes de la parálisis, que provoca, a menudo, dolores musculares postoperatorios.
- Activación del receptor muscarínico, que provoca bradicardia. Este efecto puede prevenirse mediante la administración de atropina.
- Liberación de potasio desde el músculo, que aumenta las concentraciones de potasio plasmático. Normalmente es un problema solo en caso de traumatismos.

Nota clínica

La miastenia grave es un trastorno de la transmisión neuromuscular debido a la presencia de autoanticuerpos que se unen a los receptores de acetilcolina postsinápticos. Esto genera debilidad muscular con fatigabilidad fácil. En los pacientes con miastenia grave, que tienen menos receptores nAChR en la placa motora, la potencia bloqueante de los bloqueantes despolarizantes está reducida. Por tanto, es probable que el suxametonio no tenga ningún efecto en estos pacientes.

Fármacos anticolinesterásicos

Los fármacos anticolinesterásicos inhiben la AChE y, por tanto, aumentan la cantidad de ACh en la hendidura sináptica y potencian la transmisión colinérgica. La mayoría de estos fármacos son compuestos de amonio cuaternario y, por tanto, no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Entre los fármacos anticolinesterásicos de acción corta se encuentra el edrofonio. Se trata de un fármaco selectivo para la UNM. Su duración de acción es de solo 2-10 min, ya que se une mediante fuerzas electrostáticas (no por enlaces covalentes) al lugar activo de la enzima. En la práctica clínica se utiliza para el diagnóstico de la miastenia grave.

Los fármacos anticolinesterásicos de acción intermedia son los siguientes: neostigmina, piridostigmina y fisostigmina.

La neostigmina se utiliza por vía intravenosa para revertir los efectos de los bloqueantes no despolarizantes. Su duración de acción es de 2-4 h y se utiliza por vía oral en el tratamiento de la miastenia grave. Aunque la neostigmina muestra cierta selectividad por la UNM, en ocasiones se administra atropina simultáneamente para bloquear los efectos muscarínicos del fármaco.

La piridostigmina tiene una duración de acción de 3-6 h y también se utiliza por vía oral para el tratamiento de la miastenia grave. Tiene pocos efectos parasimpáticos.

Los inhibidores de la colinesterasa que atraviesan la barrera hematoencefálica, como la fisostigmina, tienen intensos efectos sobre el SNC por su selectividad por la unión parasimpática posganglionar. Estos efectos incluyen bradicardia, hipotensión, secreciones excesivas y broncoconstricción. Un efecto útil es la reducción de la presión intraocular, por lo que la fisostigmina se utiliza en forma de colirio oftálmico para el tratamiento del glaucoma.

La mayoría de los fármacos anticolinesterásicos de acción prolongada o irreversible son compuestos organofosforados. Por ejemplo, los gases sarín y tabún se desarrollaron como gases nerviosos y pueden producir intoxicación por anticolinesterásicos. El paratión se desarrolló como insecticida y estos agentes tienen muchos efectos adversos, como bradicardia, hipotensión, problemas respiratorios, bloqueo neuromuscular despolarizante, efectos centrales y posible muerte por desmielinización de los nervios periféricos.

Nota clínica



La Sra. Thumma, de 34 años, acude a su médico con cansancio y debilidad muscular de 3 meses de evolución. Le resulta difícil acabar las comidas, ya que se cansa al masticar, y ha perdido 2 kg. Por lo demás, es una mujer sana y no fumadora que consume alcohol con poca frecuencia. Su marido ha notado que su voz es más débil, en especial al final del día.

En la exploración, presenta buen aspecto. La potencia de todos los grupos musculares es aparentemente normal, pero se debilita después de repetir la prueba. El tono, la coordinación, los reflejos y la sensibilidad son normales.

La paciente es derivada al neurólogo, quien solicita más pruebas. El resultado del estudio de los anticuerpos séricos frente al receptor de acetilcolina es positivo. Una TC del timo muestra una glándula aumentada de tamaño.

En consecuencia, se practica una timectomía y el estudio histopatológico demuestra una hiperplasia benigna. También se le administra el fármaco anticolinesterásico piridostigmina para tratar la miastenia grave.

Sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo comprende los sistemas simpático y parasimpático, que, en general, tienen efectos opuestos en el organismo. Inerva todos los tejidos, excepto el músculo esquelético (fig. 2.5). Los axones del sistema nervioso autónomo salen como fibras preganglionares del cuerpo neuronal, situado en el SNC. Hacen sinapsis en los ganglios correspondientes y los abandonan como fibras posganglionares, que llegan a las células efectoras.

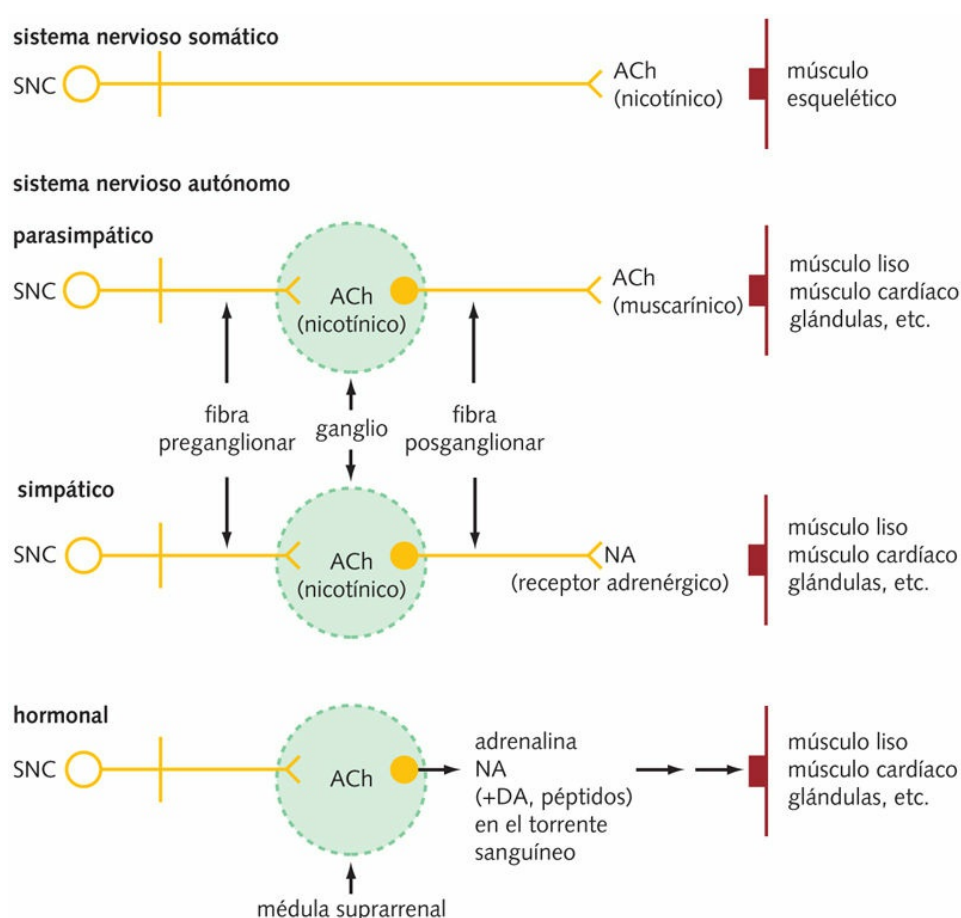


FIG. 2.5 Sistema nervioso somático y autónomo: organización y neurotransmisores. ACh, acetilcolina; DA, dopamina; NA, noradrenalina; SNC, sistema nervioso central.

El neurotransmisor liberado por las fibras preganglionares en los ganglios autónomos es ACh. Los receptores de ACh están situados en las fibras nicotínicas posganglionares.

Ganglios autónomos

En la [tabla 2.4](#) se resumen las diferencias entre los nicAChR ganglionares y

los encontrados en el músculo esquelético en la UNM.

Tabla 2.4

Características distintivas de los receptores nicotínicos de acetilcolina ganglionares y los localizados en la unión neuromuscular del músculo esquelético

	Músculo esquelético	Neuronas
Estructura	2 α	2 α
	1 β	3 β
	1 γ o ϵ	
	1 δ	
Agonistas específicos	Suxametonio	DMPP
Antagonistas específicos	Galamina	Hexametonio
	Tubocurarina	Mecamilamina
	α -bungarotoxina	κ -bungarotoxina
Función	Despolarización de la región de la placa terminal en la UNM	Despolarización neuronal en los ganglios y el SNC

DMPP, dimetilfenilpiperazina; SNC, sistema nervioso central; UNM, unión neuromuscular.

Fármacos estimulantes ganglionares

Agonistas nicotínicos

Hay algunos agonistas que actúan selectivamente en los nicAChR sin actuar sobre los receptores muscarínicos. El carbacol es el mejor ejemplo de un fármaco que muestra preferencia por el receptor nicotínico, pero su acción no es selectiva. La nicotina y la lobelina muestran preferencias por los receptores nicotínicos ganglionares en comparación con la UNM.

Esos fármacos no tienen una aplicación clínica, ya que su gama de efectos es demasiado amplia, al actuar tanto sobre la transmisión simpática como sobre la parasimpática:

- Los efectos simpáticos son los siguientes: taquicardia y vasoconstricción que provoca hipertensión.
- Los efectos parasimpáticos son los siguientes: aumento de la motilidad gastrointestinal y de las secreciones glandulares.

Fármacos bloqueantes ganglionares

Los ganglios autónomos se pueden bloquear presinápticamente inhibiendo la síntesis, el almacenamiento en vesículas o la liberación de la ACh, o postsinápticamente, bloqueando los receptores nicotínicos.

Bloqueantes ganglionares no despolarizantes

Algunos de estos fármacos actúan únicamente como antagonistas competitivos, bloqueando los receptores sin despolarizar el ganglio. La

mayoría bloquea el canal iónico, así como el receptor asociado, y produce su acción a través del primer mecanismo.

Los bloqueantes ganglionares tienen una amplia gama de efectos complejos, si bien los sistemas simpático y parasimpático tienden a oponerse entre sí. Los efectos de los fármacos bloqueantes ganglionares son los siguientes:

- Vasodilatación arteriolar, que provoca una reducción importante de la presión arterial (por bloqueo de ganglios simpáticos).
- Hipotensión postural y postejercicio (pérdida de reflejos cardíacos).
- Ligera reducción del gasto cardíaco.
- Inhibición de las secreciones y la motilidad digestivas, lo que provoca estreñimiento, retención urinaria, impotencia y problemas de eyaculación.

A pesar de tener un perfil farmacológico amplio, el rocuronio y el vecuronio son los únicos fármacos utilizados de esta clase. Se utilizan como relajantes musculares en la intubación quirúrgica.

Sistema nervioso simpático

Las fibras del sistema nervioso simpático salen del SNC desde las regiones torácica y lumbar de la médula espinal (T1-L3) y establecen sinapsis en los ganglios situados cerca de la médula espinal. Esos ganglios forman una cadena a lo largo de ambos lados de la médula espinal, que se conoce como tronco simpático.

El principal neurotransmisor es la noradrenalina.

Apuntes y sugerencias



La transmisión simpática se potencia en situaciones de estrés, lo que se conoce como «respuesta de lucha o huida».

Médula suprarrenal

Algunas neuronas posganglionares simpáticas no tienen axones, sino que liberan sus transmisores directamente en el torrente sanguíneo. Esas neuronas se localizan en la médula suprarrenal.

Tras la estimulación por las fibras preganglionares, la médula suprarrenal actúa como una glándula endocrina, liberando sus hormonas/transmisores a la circulación sistémica, un ~80% de adrenalina y un ~20% de noradrenalina, además de pequeñas cantidades de dopamina, neuropéptidos y ATP.

Receptores adrenérgicos

Los dos subtipos de receptores son α y β . Su potencia es:

- En los receptores α : noradrenalina > adrenalina > isoprenalina
- En los receptores β : isoprenalina > adrenalina > noradrenalina.

Efectos mediados por receptores α -adrenérgicos

Receptores α_1

Los receptores α_1 se localizan a nivel postsináptico. Su activación causa la contracción del músculo liso (excepto para las estructuras no esfinterianas del tubo digestivo, donde su activación provoca relajación), glucogenólisis en el hígado y liberación de potasio desde el hígado y las glándulas salivales. La transducción se produce mediante proteínas G y mediante el aumento de los segundos mensajeros inositol (1,4,5)-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG).

Receptores α_2

Los receptores α_2 se localizan principalmente en la zona presináptica, pero también postsinápticamente en las células hepáticas, las plaquetas y el músculo liso de los vasos sanguíneos. La activación de los receptores presinápticos α_2 inhibe la liberación de noradrenalina y, por tanto, proporciona una forma de retroalimentación negativa por el producto final. La activación de los receptores postsinápticos α_2 causa vasoconstricción y agregación plaquetaria. La transducción se realiza mediante proteínas G y mediante la disminución del segundo mensajero adenosina monofosfato cíclico (AMPC).

Algunos fármacos, como la fenoxibenzamina y la fentolamina, son antagonistas no selectivos de receptores α -adrenérgicos. La fenoxibenzamina es un antagonista irreversible, ya que forma enlaces covalentes con el receptor, mientras que la fentolamina se une reversiblemente y, por tanto, tiene una duración de acción mucho más breve. Esos fármacos causan un descenso de la presión arterial, debido al bloqueo de la vasoconstricción mediada por los receptores α .

Nota clínica



La Srta. Pharasha, una bibliotecaria de 26 años, acude a su médico con episodios de ansiedad, sudoración, temblor y palpitaciones. La frecuencia de estas crisis ha ido en aumento y ahora se producen casi a diario. El único cambio que refiere la paciente es el aumento de estrés en el trabajo, que, en su opinión, no está controlando. No fuma, y bebe en pocas ocasiones. No toma ninguna medicación.

En la exploración, su frecuencia cardíaca es de 106 latidos por minuto y su presión arterial está elevada. Para tratar la hipertensión se le prescribe

propranolol, un β -bloqueante, que hace aumentar su presión arterial en 30 mmHg y su frecuencia cardíaca hasta los 145 latidos por minuto, es decir, su situación empeora mucho. Es trasladada rápidamente al servicio de urgencias, donde el médico sospecha la existencia de un feocromocitoma.

Están elevadas las catecolaminas plasmáticas en reposo y las metanefrinas (metabolitos de las catecolaminas) en orina, lo que apoya el diagnóstico. El estudio radiológico demuestra un tumor en la médula suprarrenal, que es resecable. Se le administra fentolamina por vía intravenosa para reducir su presión arterial sin riesgos. Después de la estabilización de su presión arterial, recibe fenoxibenzamina para conseguir el bloqueo α , añadiéndose más tarde propranolol para conseguir también el bloqueo β . Se mantiene con este tratamiento hasta que se logran los bloqueos α y β completos y el aumento del volumen plasmático. Ahora se puede efectuar una operación para extraer el tumor secretor, con un anestesista y un cirujano expertos, y se tendrá siempre disponible nitroprusiato.

Efectos mediados por receptores β -adrenérgicos

Receptores β_1

Los receptores β_1 son principalmente postsinápticos y se localizan en el corazón, las plaquetas y los tramos no esfinterianos del tubo digestivo. Sin embargo, también se pueden encontrar a nivel presináptico. Su activación aumenta la frecuencia y la fuerza de contracción del corazón, relaja los componentes no esfinterianos del tubo digestivo, favorece la agregación plaquetaria, aumenta la liberación de noradrenalina y estimula la lipólisis en el tejido graso y la secreción de amilasa desde las glándulas salivales. Presinápticamente, su activación aumenta la liberación de noradrenalina. La transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante el aumento del segundo mensajero AMPc.

Receptores β_2

Los receptores β_2 se localizan postsinápticamente. Su activación causa la relajación del músculo liso, glucogenólisis hepática, inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos y temblor de los músculos esqueléticos. La transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante el aumento del segundo mensajero AMPc.

Fármacos que actúan en el sistema simpático

En la [figura 2.6](#) se resumen los fármacos que actúan en el sistema simpático.

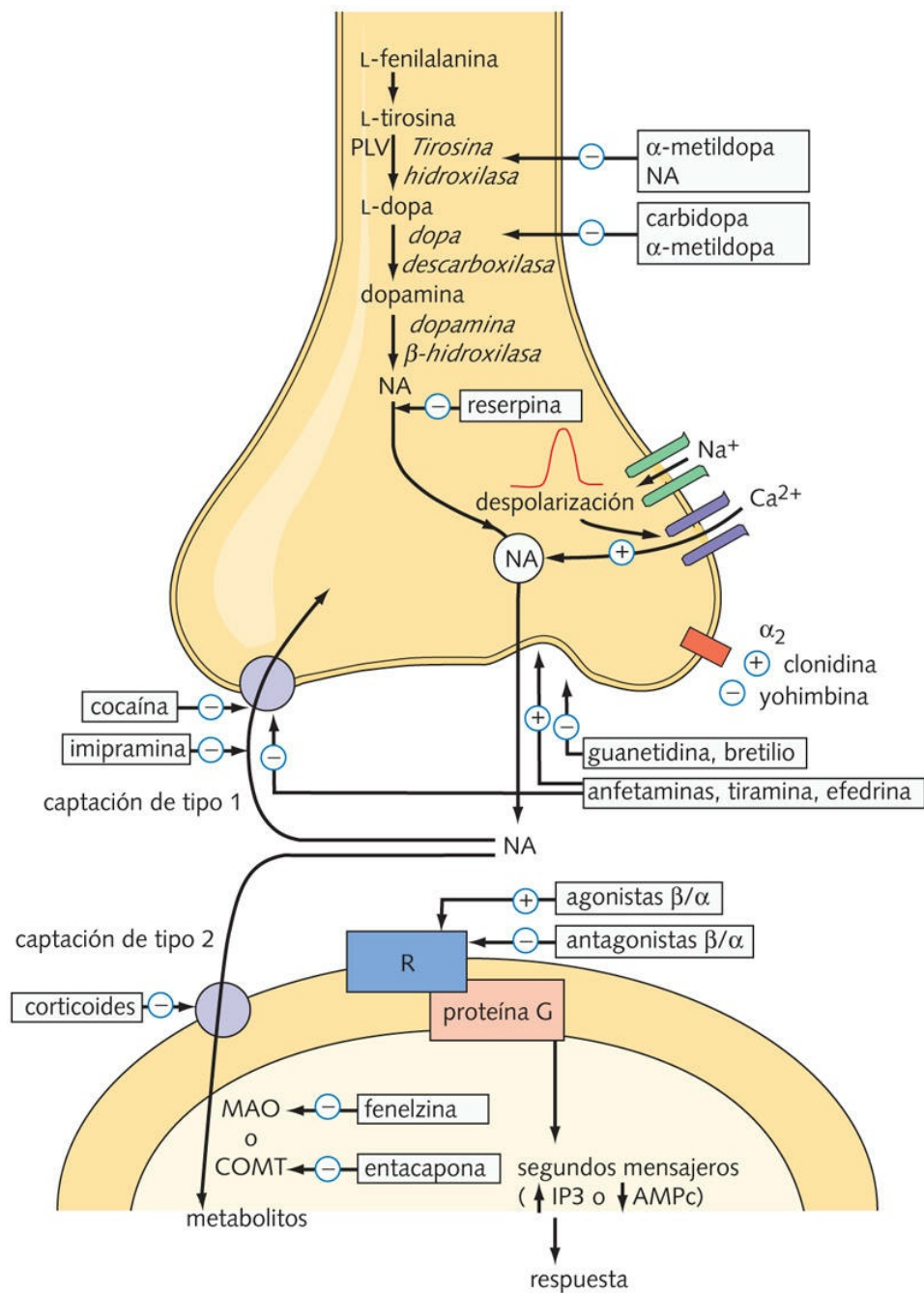


FIG. 2.6 Fármacos que afectan a la transmisión adrenérgica. *AMPc*, adenosina monofosfato cíclico; *COMT*, catecol-*O*-metiltransferasa; *IP₃*, inositol trifosfato; *MAO*, monoaminoxidasa; *NA*, noradrenalina; *PLV*, paso limitante de la velocidad.

Fármacos presinápticos

Síntesis de noradrenalina

El precursor de la noradrenalina es la L-tirosina, que es captada por las neuronas adrenérgicas.

Fármacos que disminuyen la síntesis de noradrenalina

El paso limitante de la velocidad (PLV) es la conversión de tirosina a

dihidroxifenilalanina (dopa), que es catalizada por la tirosina hidroxilasa e inhibida por la metiltirosina. La noradrenalina proporciona una retroalimentación negativa en este paso. La carbidopa inhibe la dopa-descarboxilasa y se utiliza en la enfermedad de Parkinson para aumentar las concentraciones de dopamina. Como este paso no es un PLV, los fármacos que inhiben la dopa descarboxilasa no afectan mucho a la síntesis de noradrenalina. La administración de α -metildopa (que se utiliza en la hipertensión) da lugar a la formación de un falso transmisor, la α -metilnoradrenalina.

Fármacos que aumentan la síntesis de noradrenalina

La noradrenalina se almacena en las vesículas formando un complejo con ATP y con una proteína llamada cromogranina A.

Fármacos que inhiben el almacenamiento de la noradrenalina

La reserpina es un fármaco que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión y de la esquizofrenia. Reduce los depósitos de noradrenalina al evitar su acumulación en las vesículas. Su acción es prácticamente irreversible, ya que tiene una afinidad muy alta por el lugar de almacenamiento de la noradrenalina. La noradrenalina desplazada se degrada inmediatamente por acción de la monoaminoxidasa (MAO) y es, por tanto, incapaz de ejercer efectos simpáticos.

Fármacos que inhiben la degradación de la noradrenalina liberada de los depósitos

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) impiden la degradación de las catecolaminas liberadas, de manera que la noradrenalina que abandona las vesículas está protegida y, finalmente, llega a salir de la terminación nerviosa.

Fármacos que inhiben la liberación de noradrenalina

Son la guanetidina y el bretilio. Se trata de fármacos que bloquean las neuronas adrenérgicas, evitando la exocitosis de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas. Se utilizan como fármacos hipotensores. Son recogidos por el proceso de «captación 1» y concentrados en las terminaciones nerviosas, donde tienen un efecto anestésico local en la conducción del impulso. Los antidepresivos tricíclicos, que inhiben esa captación de tipo 1, impiden que estos fármacos ejerzan sus efectos. La clonidina es un agonista del receptor α_2 y, por tanto, inhibe la liberación de noradrenalina. Se utiliza como cuarta línea de tratamiento de la hipertensión.

Fármacos que favorecen la liberación de noradrenalina

Son los siguientes: las anfetaminas, la tiramina y la efedrina, que son fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta. También utilizan el proceso de captación de tipo 1 y desplazan a la noradrenalina de las vesículas. Como

también inhiben la MAO, la noradrenalina desplazada no se degrada y puede ejercer sus efectos simpáticos. Estos fármacos actúan, en parte, a través de un efecto agonista directo en los receptores adrenérgicos. La yohimbina es un antagonista del receptor α_2 y, por tanto, impide que la noradrenalina ejerza su efecto de retroalimentación negativo sobre su propia liberación.

Fármacos postsinápticos

Agonistas de los receptores adrenérgicos

Se denominan «simpaticomiméticos». Estos fármacos activan los receptores postsinápticos, provocando la respuesta (tabla 2.5).

Tabla 2.5

Agonistas de los receptores adrenérgicos y sus aplicaciones clínicas

Fármaco	Receptor	Usos	Efectos secundarios	Farmacocinética
Norepinefrina	α/β	Sin uso clínico	Hipertensión, taquicardia, arritmias ventriculares	Escasa absorción oral, metabolizada por MAO y COMT, $t_{1/2}$ ~ 2 min
Epinefrina	α/β	En el shock anafiláctico Reanimación cardíaca con anestésicos locales	Hipertensión, taquicardia, arritmias ventriculares	Escasa absorción oral, metabolizada por MAO y COMT, $t_{1/2}$ ~ 2 min, administrada por vía intravenosa o intramuscular
Oximetazolina	α	Anticongestivo nasal	Congestión de rebote	Administración intranasal
Fenilefrina	α_1	Hipotensión Anticongestivo nasal	Hipertensión Bradicardia refleja	Metabolizada por MAO, $t_{1/2}$ <1 min, se administra por vía intramuscular o intranasal
Clonidina	α_2	Hipertensión Migraña	Somnolencia, hipotensión	Buena absorción oral $t_{1/2}$ ~ 12 h
Isoprenalina	β	Asma Reanimación cardíaca	Arritmias, taquicardia	Metabolizada por COMT, se administra por vía sublingual o en aerosol $t_{1/2}$ ~ 2 h
Dobutamina	β_1	Insuficiencia cardíaca	Taquicardia	
Salbutamol	β_2	Asma Parto prematuro	Arritmias, taquicardia y vasodilatación	Se administra en aerosol $t_{1/2}$ ~ 4 h

COMT, catecol-O-metiltransferasa; MAO, monoaminooxidasa.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos

Se denominan «simpaticolíticos». Estos fármacos bloquean los receptores postsinápticos (tabla 2.6).

Tabla 2.6

Antagonistas de los receptores adrenérgicos y sus aplicaciones clínicas

Fármaco	Receptor	Usos	Efectos secundarios	Farmacodinética
Labetalol	α/β	Hipertensión	Hipotensión postural	Absorción oral $t_{1/2} \sim 4$ h
Fentolamina	α	Sin uso clínico	Hipotensión Taquicardia Congestión nasal	Se metaboliza en el hígado, administración intravenosa $t_{1/2} \sim 4$ h
Prazosina	α_1	Hipertensión	Hipotensión Taquicardia Congestión nasal Somnolencia	Absorción oral, se metaboliza en el hígado $t_{1/2} \sim 2$ h
Yohimbina	α_2	Sin uso clínico	Hipertensión Excitación	Absorción oral, se metaboliza en el hígado $t_{1/2} \sim 4$ h
Propranolol	β	Hipertensión Angina Arritmias	Broncoconstricción Insuficiencia cardíaca	Absorción oral, metabolismo de primer paso, unión a proteínas plasmáticas del 90% $t_{1/2} \sim 4$ h
Practolol	β_1	Hipertensión Angina Arritmias	Broncoconstricción Insuficiencia cardíaca	Absorción oral $t_{1/2} \sim 4$ h

Inactivación

Captación de tipo 1

La noradrenalina puede ser captada hacia el interior de las terminaciones nerviosas presinápticas mediante sistemas de transporte activos. Uno de ellos, denominado captación de tipo 1, se localiza en las terminaciones nerviosas y la captación de noradrenalina hacia el interior de las terminaciones nerviosas es el mecanismo principal de inactivación de este neurotransmisor. Este proceso presenta una afinidad elevada para la captación de noradrenalina ($K = 0,3$ mmol/l en la rata), pero su velocidad de captación máxima es baja ($V_{\text{máx}} = 1,2$ nmol/g por min en la rata). Su especificidad es noradrenalina > adrenalina > isoprenalina y se bloquea en presencia de cocaína, anfetaminas y antidepresivos tricíclicos (p. ej.,

imipramina) que, por tanto, potencian las acciones de la noradrenalina.

Captación de tipo 2

Este proceso se localiza fuera de las neuronas (p. ej., en el músculo liso, el músculo cardíaco y el endotelio) y es el mecanismo principal para retirar la adrenalina circulante del torrente sanguíneo. Presenta una afinidad baja para la captación de noradrenalina ($K = 250 \text{ nmol/l}$ en la rata), pero con una elevada velocidad de captación máxima ($V_{\text{máx}} = 100 \text{ nmol/g por min}$ en la rata). Este proceso tiene una especificidad:

adrenalina > noradrenalina > isoprenalina y se bloquea en presencia de corticoides.

Apuntes y sugerencias



Muchos de los agonistas y antagonistas de los receptores adrenérgicos no son totalmente específicos de los receptores α - o β -adrenérgicos, por lo que los efectos secundarios son frecuentes y deben recordarse (v. tablas 2.5 y 2.6).

Metabolismo de las catecolaminas por la enzima monoaminoxidasa

La MAO se encuentra en la superficie de las mitocondrias, principalmente dentro de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, pero también en otras células, como las del hígado e intestino. La MAO metaboliza las catecolaminas en sus aldehídos correspondientes. Comprende dos formas principales: MAO_A y MAO_B. La noradrenalina se degrada principalmente por la MAO_A en las terminaciones nerviosas. Aunque los inhibidores de la MAO aumentan la cantidad de noradrenalina que puede liberarse desde los depósitos, no potencian mucho la transmisión simpática, ya que las catecolaminas se inactivan, principalmente, por el proceso de recaptación. La MAO_A tiene preferencia de sustrato por la 5-HT (serotonina) y es la principal diana de los antidepresivos, entre los que se encuentran la fenelzina y la tranilcipromina. La MAO_B tiene preferencia de sustrato por la dopamina y es inhibida selectivamente por la selegilina, que se utiliza para tratar la enfermedad de Parkinson. Debe tenerse en cuenta que la interacción con otros fármacos y alimentos es un problema grave con los inhibidores de la MAO e incluye la «reacción al queso», en la que los pacientes tienen riesgo de hipertensión grave después de consumir alimentos que contienen tiramina. Cuando se ingiere tiramina, normalmente es metabolizada por la MAO y llega a la circulación sistémica una cantidad escasa de la tiramina de los alimentos. La inhibición de la MAO permite que la tiramina se absorba e incrementa su efecto simpaticomimético, lo que produce hipertensión aguda.

Metabolismo de catecolaminas mediante la COMT

La COMT se encuentra en todos los tejidos y degrada la mayoría de las

catecolaminas y los metabolitos producidos por la MAO. La COMT metaboliza las catecolaminas, dando lugar a un derivado metoxi. La entacapona, un inhibidor de la COMT, es un fármaco que se utiliza en la práctica clínica para la enfermedad de Parkinson.

Sistema nervioso parasimpático

Las fibras del sistema nervioso parasimpático abandonan el SNC desde la región sacra (S3 y S4) de la médula espinal y a través de los pares craneales III, VII, IX y X. Estas fibras hacen sinapsis en los ganglios, que, a diferencia del sistema simpático, se localizan dentro de los propios órganos inervados.

El transmisor principal liberado por las fibras posganglionares en la unión con las células efectoras es la ACh (fig. 2.7).

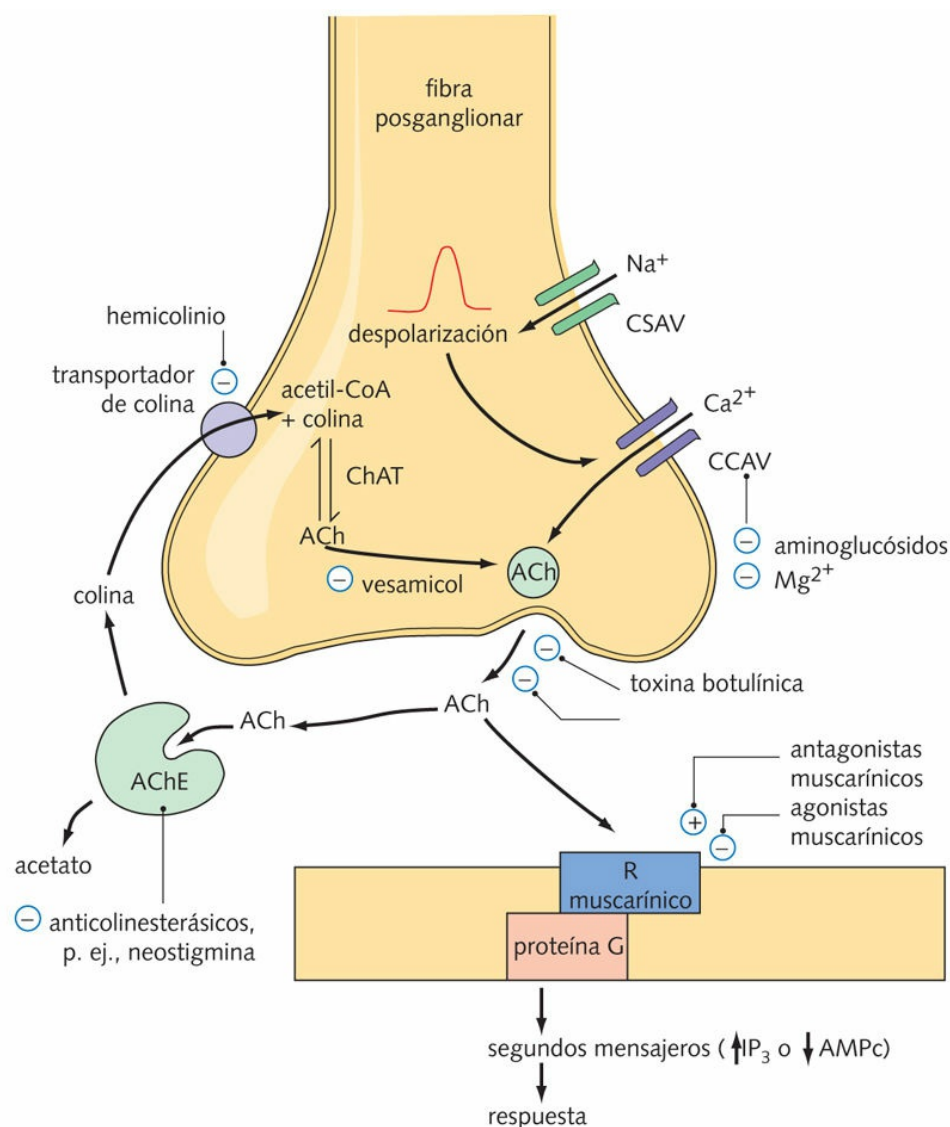


FIG. 2.7 Fármacos que actúan en la transmisión nerviosa parasimpática. AChE, acetilcolinesterasa; CCAV, canales de calcio activados por voltaje; CSAV, canales de sodio activados por voltaje; ChAT, colina acetiltransferasa.

Receptores parasimpáticos

La ACh liberada por las fibras nerviosas posganglionares actúa en los receptores muscarínicos (M), de los cuales se conocen entre tres y cinco subtipos.

Receptores M₁ neuroparietales

Los receptores M₁ «neuroparietales» se encuentran principalmente en el SNC, neuronas periféricas y células parietales gástricas. Sus efectos tienden a ser excitadores, despolarizando las membranas al disminuir la conductancia del potasio. Su activación provoca excitación central y secreción gástrica de ácido. Su transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante el incremento de los segundos mensajeros IP₃ y DAG, a través de la estimulación de la fosfolipasa C.

Receptores M₂ neurocardíacos

Los receptores M₂ «neurocardíacos» se encuentran en el corazón y en las neuronas periféricas. Sus efectos son inhibitorios, aumentando la conductancia del potasio e inhibiendo los canales de calcio. En el corazón, su activación disminuye la frecuencia (a través del potasio) y la fuerza de contracción (a través del calcio). Su transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante la disminución del segundo mensajero AMPc a través de la inhibición de la adenilil ciclasa.

Receptores M₃ del músculo liso y glándulas

Los receptores M₃ del «músculo liso y glándulas» se localizan en esos tejidos. Sus efectos tienden a ser excitadores, aumentando la conductancia del sodio. Su activación provoca secreciones glandulares, como saliva y sudor, y la contracción del músculo liso. Su transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante el aumento de los segundos mensajeros IP₃ y DAG. Los receptores M₃ también se localizan en el endotelio vascular, cuya activación provoca vasodilatación mediante la liberación de un factor de relajación derivado del endotelio que actualmente se sabe que es óxido nítrico.

Receptores M₄ oculares

Se cree que los receptores M₄ «oculares» son exclusivos de este órgano. Su activación provoca contracción de la pupila y la acomodación para la visión cercana. Su transducción tiene lugar mediante proteínas G y mediante la disminución del segundo mensajero AMPc a través de la inhibición de la adenilil ciclasa.

Fármacos que actúan en el sistema parasimpático

En la [figura 2.7](#) se resumen los fármacos que actúan en el sistema parasimpático.

Fármacos presinápticos

Para información sobre los fármacos presinápticos, véase anteriormente en este capítulo.

Fármacos anticolinesterásicos

Para información sobre los fármacos anticolinesterásicos, véase anteriormente en este capítulo.

Fármacos postsinápticos

Agonistas de los receptores muscarínicos

Se denominan *parasimpaticomiméticos* y activan los receptores postsinápticos ([tabla 2.7](#)).

Tabla 2.7

Agonistas muscarínicos y sus aplicaciones clínicas

Fármaco	Receptores muscarínicos	Receptores nicotínicos	Usos
Carbacol	++	+	Estimulación intestinal y vesical en el postoperatorio
Metacolina	+++	+	
Betanecol	+++	–	Estimulación intestinal y vesical en el postoperatorio
Muscarina	+++	–	
Pilocarpina	++	–	Reducción de la presión intraocular en el glaucoma

Antagonistas de los receptores muscarínicos

Se denominan *parasimpaticolíticos* y bloquean los receptores postsinápticos ([tabla 2.8](#)).

Tabla 2.8

Antagonistas muscarínicos y sus aplicaciones clínicas

Fármaco	Receptor muscarínico	Usos específicos
Atropina	No selectivo	Reduce la motilidad GI Parada cardíaca
Hioscina	No selectivo	Cinetosis
Ipratropio	No selectivo	Broncodilatador
Ciclopentolato	M ₄	Dilatación de la pupila

Tropicamida	M ₄	Dilatación de la pupila
Pirenzepina	M ₁	Reduce la secreción gástrica de ácido
Trihexifenidilo (benzohexol)	M ₁	Enfermedad de Parkinson

GI, gastrointestinal.

Los antagonistas no selectivos pueden usarse en la anestesia para prevenir las secreciones bronquiales y el enlentecimiento vagal de la frecuencia cardíaca.

Cada tejido responde de forma diferente a los antagonistas muscarínicos (tabla 2.9). Las glándulas salivales, sudoríparas y bronquiales son las más sensibles, y pueden bloquearse con dosis muy bajas de atropina. Por el contrario, las células parietales son las más resistentes y para el bloqueo de la secreción gástrica de ácido se requieren dosis altas de atropina. Los antagonistas de receptores muscarínicos, como el glicopirronio, también se utilizan para tratar la incontinencia urinaria (v. cap. 10) y la cinetosis (hioscina).

Tabla 2.9

Resumen de los efectos opuestos de la estimulación nerviosa simpática y parasimpática en los tejidos corporales

Tejido afectado	Estimulación simpática		Estimulación parasimpática		Efecto global
Terminaciones nerviosas	α_2	Disminución de la liberación	M_2	Disminución de la liberación	Disminución de la transmisión
Músculo liso					
Vasos sanguíneos	$\alpha_{1/2}$	Contracción	M_3	Relajación (vía EDRF)	Vasoconstricción
	β_2	Relajación			Vasodilatación
Bronquios	β_2	Relajación	M_3	Contracción	Broncodilatación
	α_1	Contracción	M_3	Secreción	Broncoconstricción
					Broncosecreción
Tubo digestivo: no esfinteriano, esfínteres, secreciones	β/α_1	Relajación	M_3	Contracción	Aumento/disminución de la motilidad y el tono Secreciones digestivas
		Contracción	M_3	Relajación	
	α_1		M_3	Secreción	
Células parietales			M_1	Contracción	Secreción gástrica de ácido
Páncreas			M_3	Contracción	Aumento de las secreciones
Útero	α_1	Contracción	M_3		
	β_2	Relajación	M_3		
Vejiga: esfínter detrusor	β_2	Relajación	M_3	Contracción	Micción
	α_1	Contracción	M_3	Relajación	Retención urinaria
Tracto seminal	α_1	Contracción			Eyacuación
	β_2	Relajación			Eyacuación
Conducto deferente	α_1				
Pene: esfínter venoso	α_1	Contracción	M_3	Vasodilatación	Erección
Músculo radial (iris)	α_1	Contracción	M_4	Relajación	Relajación/contracción pupilar
	β_2	Relajación	M_4	Contracción	
Músculo ciliar			M_4	Contracción	Acomodación
Glándula lagrimal					Secreción lagrimal
Corazón	β_1	Aumento de la frecuencia y de la fuerza	M_2	Disminución de la frecuencia y de la	

		de contracción		fuerza de contracción	
Hígado	α_1/β_2	Glucogenólisis			
Grasa	α_1	Lipólisis			
Glándulas salivales	α_1/β_1	Secreción de saliva espesa	M_3	Secreción abundante de saliva acuosa	
Plaquetas	α_2	Agregación plaquetaria			
Mastocitos	β_2	Inhibición de la liberación de histamina			

EDRF, factor relajante derivado del endotelio; *GI*, gastrointestinal.

Los efectos secundarios de los antagonistas muscarínicos son los siguientes:

- Sequedad de boca y de piel, y aumento de la temperatura corporal (inhibición de las glándulas salivales y sudoríparas).
- Visión borrosa y pupilas que no responden a la luz (pupilas midriáticas).
- Parálisis de la acomodación: cicloplejía (relajación del músculo ciliar).
- Retención urinaria.
- Excitación central: irritabilidad e hiperactividad.
- Sedación (hioscina).

Algunos antagonistas muscarínicos se pueden administrar también mediante inhalación (p. ej., bromuro de ipratropio y bromuro de tiotropio) para tratar la obstrucción de las vías respiratorias asociada al asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (v. [cap. 3](#)); por esta vía se reducen mucho los efectos adversos asociados a los fármacos activos por vía sistémica.

Sistema nervioso nitrérgico

En la actualidad, el óxido nítrico es un neurotransmisor del SNC perfectamente conocido y se genera por acción de la enzima sintasa del óxido nítrico (NOS) que convierte el aminoácido L-arginina en óxido nítrico.

El óxido nítrico activa dentro de la célula la enzima guanilil ciclasa, que es responsable de generar guanosina monofosfato cíclico (GMPc). En las células musculares lisas, la síntesis de GMPc activa, a su vez, una proteína cinasa que fosforila los canales iónicos en la membrana plasmática y causa la hiperpolarización de las células musculares lisas. Por tanto, se secuestran los iones de calcio intracelulares en el retículo endoplásmico y se inhibe la entrada de más calcio en la célula por el cierre de los canales de calcio. El efecto global del descenso del calcio intracelular es la relajación del músculo liso.

Ahora sabemos que los efectos del óxido nítrico en el músculo liso a través del sistema nervioso periférico son importantes en el aparato digestivo, en el músculo liso vascular y en la excitación sexual de ambos sexos, sobre todo en el varón. Por ejemplo, actualmente se sabe que el efecto beneficioso terapéutico de los nitrovasodilatadores como la nitroglicerina se produce porque simulan la acción del óxido nítrico en el músculo liso vascular para generar el segundo mensajero GMPc. Además, en estos momentos, la manipulación terapéutica del sistema nervioso nitrérgico se limita al aparato reproductor masculino y los fármacos utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil (p. ej., sildenafil). Estos fármacos inhiben la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), que normalmente degrada el GMPc en las células. La inhibición de la PDE-5 por el sildenafil incrementa la concentración intracelular de GMPc en las células musculares lisas vasculares del cuerpo cavernoso, lo que lleva a la erección del pene.

Resumen del capítulo

- El sistema nervioso periférico (SNP) está formado por los nervios y ganglios que hay fuera del encéfalo y la médula espinal.
- La conducción de los impulsos nerviosos a lo largo de los nervios se produce en el llamado potencial de acción (PA), que está causado por la apertura dependiente de voltaje de los canales de sodio y potasio de la membrana celular.
- El músculo liso está inervado por neuronas motoras a través de una sinapsis química en la unión neuromuscular (UNM). La terminación axónica presináptica incorpora el neurotransmisor acetilcolina, que se libera tras la despolarización. Después, la ACh hace que entre calcio en el espacio postsináptico después de unirse a los receptores nicotínicos de acetilcolina.

- Diversos fármacos pueden afectar a la UNM, como el hemicolinio, que vacía los depósitos de ACh, y el vesamicol, que inhibe el transporte activo de ACh; la toxina botulínica también impide la liberación de ACh mediante la inactivación de la actina.
- Los bloqueantes no despolarizantes actúan como antagonistas competitivos y hace falta un bloqueo aproximadamente del 80-90% de todos los receptores para impedir la transmisión; la inmensa mayoría de los anestésicos actúan de esta forma. Los fármacos despolarizantes (p. ej., suxametonio) inicialmente activan los receptores y después bloquean la activación posterior.
- Los anticolinesterásicos inhiben la AChE, lo que aumenta la cantidad de ACh en la hendidura sináptica. Un ejemplo es el edrofonio, fármaco de acción corta, y la piridostigmina, fármaco de acción intermedia.

Aparato respiratorio

Conceptos básicos

La respiración es el proceso de intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre un organismo y su medio externo. En este proceso participan, sobre todo, los pulmones, que poseen la mayor superficie corporal en contacto con el medio externo. El aparato respiratorio ([fig. 3.1](#)) cuenta con varios mecanismos de defensa, que se pueden clasificar como físicos (como la tos o el efecto ascendente de la eliminación mucociliar, para eliminar agentes extraños) e inmunitarios (como enzimas, macrófagos pulmonares y tejido linfóide, para «desactivar» los agentes extraños). Estos mecanismos de defensa pueden ponerse en marcha de manera inapropiada o pueden ser insuficientes para luchar contra los agentes desencadenantes y, debido a ello, producirse una enfermedad.

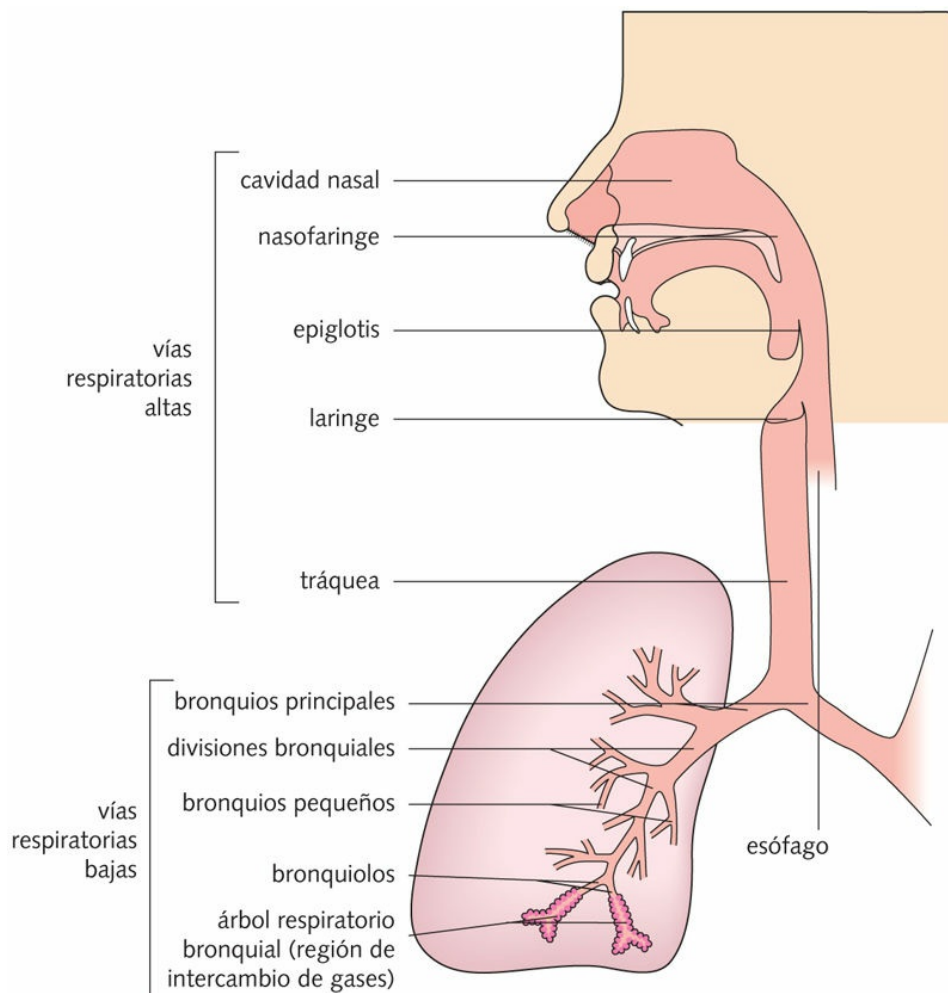


FIG. 3.1 Esquema que representa las vías respiratorias. (Tomado de Renshaw, J., Hickin, S., Chapman, R. *Crash Course: Respiratory System*, 4th edition. Mosby, London, 2013.)

Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias

Asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias bronquiolares que se caracteriza por la obstrucción reversible y recurrente del flujo aéreo, limitando su tránsito y provocando la hiperrespuesta de las vías respiratorias e inflamación bronquial. El asma puede ser alérgica (extrínseca) o no alérgica (intrínseca).

En el asma, el músculo liso que rodea los bronquios presenta una respuesta excesiva (hiperrespuesta) a los estímulos y se producen alteraciones inflamatorias en las vías respiratorias. Los estímulos que provocan asma son los siguientes: alérgenos inhalados (p. ej., polen o epitelios de animales), alérgenos laborales y fármacos o estímulos inespecíficos, como el aire frío, el ejercicio, el estrés y la contaminación.

Los cambios asmáticos causados en respuesta a los estímulos se producen siguiendo varias vías complejas ([fig. 3.2](#)), que se expresan a través de diversos mecanismos posibles, como los siguientes:

- Reacciones inmunitarias (hipersensibilidad de tipo 1) y liberación de mediadores de la inflamación: las reacciones cruzadas de la inmunoglobulina E (IgE) con los alérgenos provocan la desgranulación de los mastocitos, que liberan histamina y factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos. Los eosinófilos, neutrófilos y otras células inflamatorias liberan mediadores de la inflamación que provocan una reacción inflamatoria en los bronquios, daño tisular y aumento de la hiperrespuesta bronquial. Los mediadores de la inflamación bronquial son los siguientes: leucotrienos, prostaglandinas, tromboxano, factor activador de las plaquetas y proteína básica mayor de los eosinófilos.
- Fisiológicamente, el tono del músculo liso de las vías respiratorias está controlado por el equilibrio entre la contracción inducida por la liberación de acetilcolina (ACh) desde los nervios parasimpáticos (transportados por el nervio vago), que actúa sobre los receptores muscarínicos, y la relajación inducida por la liberación de sustancias desde los nervios no adrenérgicos no colinérgicos (NANC) y la noradrenalina circulante. También se libera noradrenalina en los ganglios parasimpáticos, para reducir indirectamente el tono del músculo liso de las vías respiratorias.
- Anomalías en el flujo de calcio a través de las membranas celulares, aumentando la contracción del músculo liso y la desgranulación de los mastocitos.

- Roturas en las uniones herméticas entre las células del epitelio bronquial, permitiendo la entrada de los alérgenos.

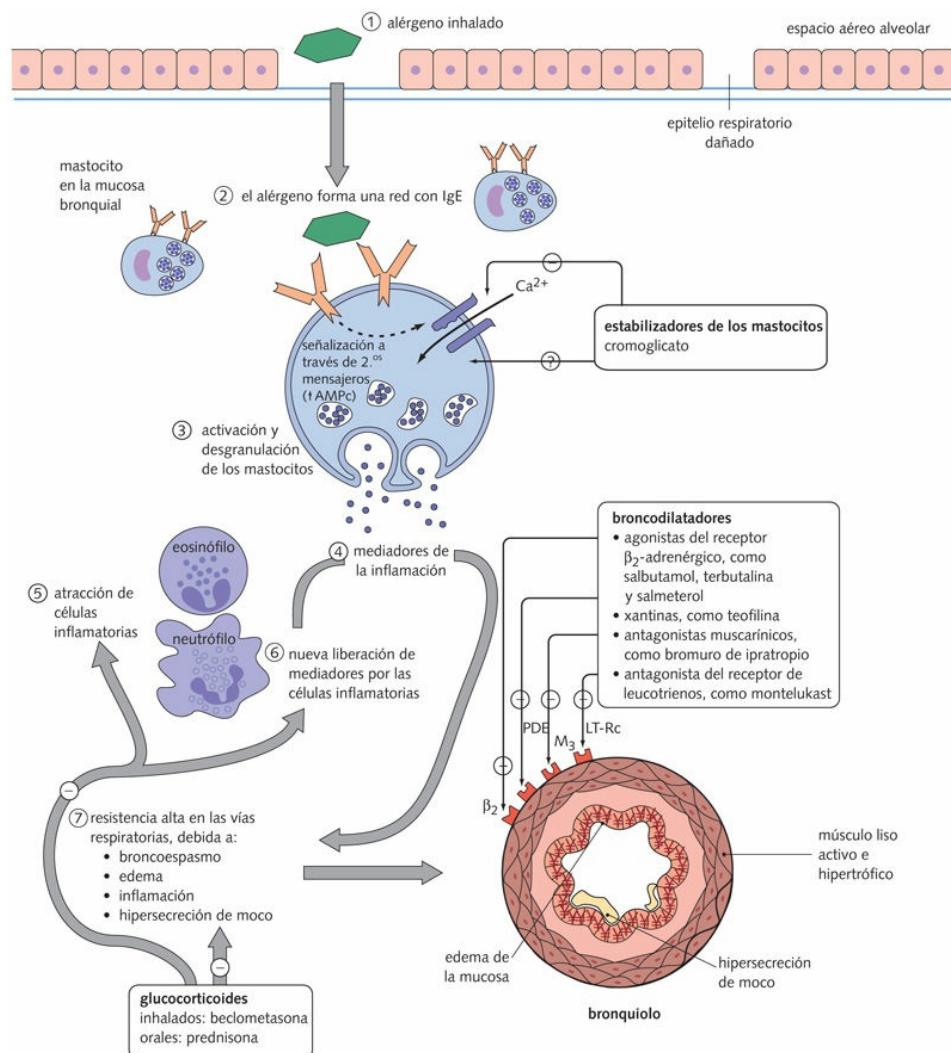


FIG. 3.2 Patogenia y acción de los fármacos en el asma. Los alérgenos interactúan con la mucosa respiratoria (1) y desencadenan la respuesta de los mastocitos mediada por inmunoglobulina E (2). La activación de los mastocitos provoca su desgranulación (3) y la liberación de varios mediadores proinflamatorios (4), que atraen y reclutan a más células de respuesta inflamatoria (5). Estas células también secretan mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria (6). El efecto global es el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas (7) por el broncoespasmo, el edema y el aumento de las secreciones. AMPc, adenosina monofosfato cíclica; LT-Rc, receptor de leucotrieno; PDE, fosfodiesterasa.

Todos estos factores provocan la aparición de síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria y, en ocasiones, tos. En muchas personas, la crisis de asma consta de dos fases: una respuesta de fase inmediata y una respuesta de fase tardía.

Respuesta de fase inmediata

La respuesta de fase inmediata se produce ante la exposición al estímulo causante y consiste principalmente en un broncoespasmo. Los broncodilatadores son eficaces en esta fase precoz.

Respuesta de fase tardía

Varias horas más tarde, se produce la respuesta de fase tardía, que consiste en broncoespasmo, vasodilatación, edema y secreción de moco causada por los mediadores de la inflamación liberados por los eosinófilos, las plaquetas y otras células, así como liberación de neuropéptidos por un mecanismo reflejo de los axones. Este fenómeno se asocia a la llegada de células inflamatorias a las vías respiratorias, particularmente eosinófilos, que se puede inhibir con el tratamiento con glucocorticoides (v. [fig. 3.2](#)).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad crónica y progresiva con obstrucción permanente o poco reversible del flujo aéreo. Tiene varios componentes, como la bronquitis y la bronquiolitis, que consisten en la inflamación e hipersecreción de moco, y el enfisema, en el que se destruyen las paredes alveolares. El tabaquismo de larga duración es el principal factor que conduce al desarrollo de la EPOC. El consumo de cigarrillos activa las células inflamatorias (principalmente, macrófagos y neutrófilos), que provocarán daños en el tejido conjuntivo del parénquima pulmonar, provocando el enfisema y la hipersecreción de moco. La α_1 -antitripsina es un inhibidor de proteasas endógeno cuya carencia provoca una reducción de la inhibición de las proteasas liberadas por los neutrófilos y, en consecuencia, la predisposición a la destrucción del tejido pulmonar, con el resultado de enfisema. Hay otros factores causales relacionados, como la contaminación atmosférica.

Los pacientes con EPOC presentan tos con expectoración, sibilancias y dificultad respiratoria (disnea). Pueden producirse reagudizaciones infecciosas, con esputo purulento. El tratamiento actual de la EPOC no es curativo y tiene como objetivos mejorar la calidad de vida, minimizar la destrucción pulmonar progresiva y tratar las agudizaciones cuando surjan.

Tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias

Los fármacos utilizados en el asma son los fármacos broncodilatadores sintomáticos y los antiinflamatorios, que se usan como tratamiento de mantenimiento. El tratamiento escalonado del asma se resume en la [tabla 3.1](#), mientras que el tratamiento dependiente del estadio de la EPOC se muestra en la [figura 3.3](#). La mayoría de los pacientes con EPOC obtiene cierto alivio sintomático con el uso de broncodilatadores y antiinflamatorios, en un

régimen parecido al utilizado en el asma, si bien la respuesta de sus vías respiratorias a esos fármacos es mucho menos marcada y no se ha demostrado que impacte en la esperanza de vida. La oxigenoterapia a largo plazo prolonga la supervivencia en pacientes con EPOC, si bien debe aplicarse con precaución en pacientes con retención de dióxido de carbono, porque reducirá el estímulo respiratorio hipóxico.

Tabla 3.1

Tratamiento del asma crónica en adultos

Escalón 1 (Tratamiento de rescate)	Agonista β_2 de acción corta (ABAC) inhalado
Escalón 2 (Tratamiento preventivo)	ABAC inhalado más corticoide a dosis baja inhalado
Escalón 3	Añadir agonista β_2 de acción prolongada (ABAP) inhalado para reducir la dosis del corticoide inhalado (habitualmente inhalador con la combinación)
Escalón 4	Sin respuesta a ABAP: suspender el ABAP y valorar aumentar la dosis del corticoide inhalado Si hay mejoría con el ABAP, pero el control sigue siendo inadecuado: mantener el ABAP y aumentar la dosis del corticoide inhalado hasta una dosis moderada Si hay mejoría con el ABAP, pero el control sigue siendo inadecuado: mantener el ABAP y el corticoide inhalado y valorar ensayo de otro tratamiento (teofilina o antagonista muscarínico de acción prolongada)
Escalón 5	Valorar ensayos de: Aumento del corticoide inhalado hasta una dosis alta Adición de un cuarto fármaco Derivación al especialista
Escalón 6	Utilizar un comprimido de esteroide a diario a la menor dosis que permita un control adecuado Mantener el corticoide inhalado a dosis alta Derivación al especialista
Reducción. Si se consigue el control, puede ser posible una reducción escalonada del tratamiento.	

El tratamiento se debe iniciar en el escalón 1 y se debe aumentar hasta que se controlen los síntomas. Cuando se hayan controlado los síntomas, puede ser posible reducir el tratamiento.

Adaptado de las directrices de la British Thoracic Society de septiembre de 2016.

Modificado de las directrices de la British Thoracic Society de 2016.

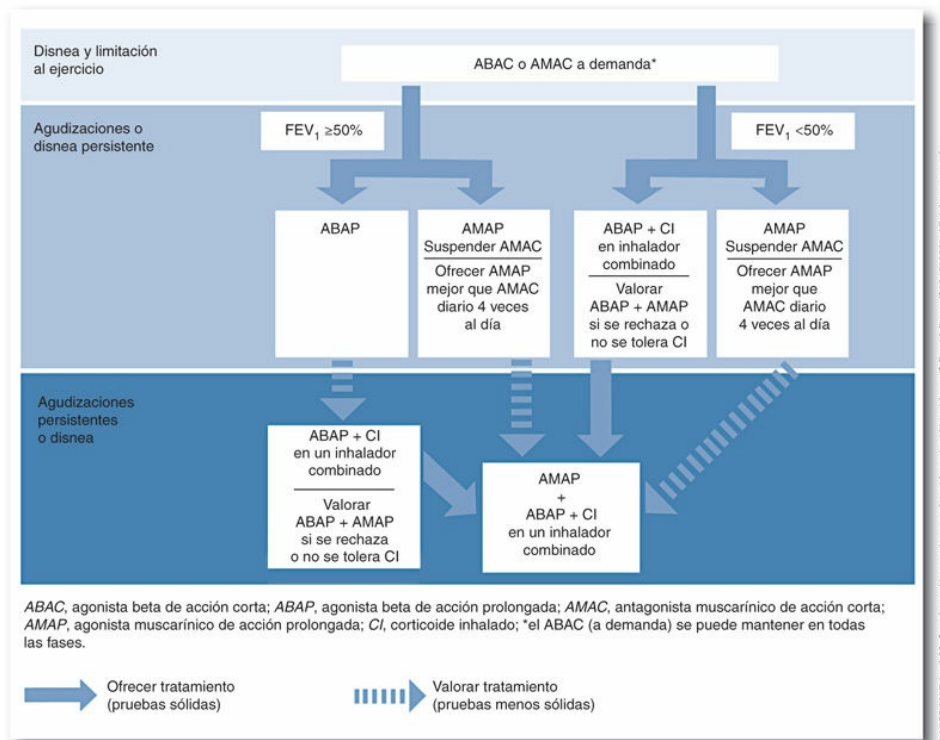


FIG. 3.3 Algoritmo de tratamiento inhalado. FEV₁, volumen espiratorio forzado en el primer segundo. (Tomado de las directrices del NICE de 2010 y actualizado con las directrices GOLD de 2016. Consultar en: Primary Care Respiratory Society UK. <https://pcrs-uk.org/sites/pcrs-uk.org/files/COPDQuickGuide2016Academy.pdf>).

Broncodilatadores

Agonistas del receptor β_2 -adrenérgico

Ejemplos de agonistas del receptor β_2 -adrenérgico son los siguientes: salbutamol (de acción corta) y salmeterol (de acción prolongada). El salbutamol tiene una semivida de 4-6 horas. Más recientemente se ha introducido el indacaterol como fármaco de administración única diaria.

Mecanismo de acción. El músculo liso de las vías respiratorias no tiene innervación simpática, pero contiene receptores β_2 -adrenérgicos que responden a la adrenalina circulante. La estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos aumenta las concentraciones intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) y provoca la relajación consecuente del músculo liso, con broncodilatación.

- Los agonistas del receptor β_2 -adrenérgico también ayudan a prevenir la activación de los mastocitos, como un efecto menor.
- Los agonistas selectivos del receptor β_2 -adrenérgico modernos son broncodilatadores potentes y tienen muy pocas propiedades estimulantes a los receptores β_1 a las dosis recomendadas (es decir,

no afectan al corazón).

Vía de administración. Inhalatoria.

La administración oral se reserva para niños y personas que no pueden utilizar inhaladores. En la broncoconstricción aguda, el salbutamol se puede administrar con un nebulizador o por vía intravenosa si la situación es potencialmente mortal.

Indicaciones. Los agonistas del receptor β_2 -adrenérgico se utilizan para aliviar el broncoespasmo; por tanto, son los broncodilatadores iniciales que se utilizan en el tratamiento del asma y la EPOC. Pueden utilizarse solos, pero más habitualmente se utilizan en combinación con otros fármacos, como, por ejemplo, con corticoides.

Contraindicaciones. Se recomienda precaución en pacientes con hipertiroidismo, enfermedad cardiovascular o arritmias.

Efectos adversos. Temblor ligero, taquicardia o hipopotasemia después de dosis altas.

Notas terapéuticas. Los agonistas del receptor β_2 -adrenérgico tratan los síntomas del asma, pero no la patología subyacente ni la inflamación. Si un agonista de los receptores β_2 -adrenérgicos de acción corta se utiliza con más frecuencia, a menudo indica que el asma está mal controlada o que es inminente una agudización. El salmeterol es un fármaco de acción prolongada que puede administrarse dos veces al día. No es adecuado para el alivio de una crisis aguda.

Anticolinérgicos (antagonistas de receptores muscarínicos)

El bromuro de ipratropio (de acción corta) y de tiotropio (de acción prolongada) son ejemplos de fármacos anticolinérgicos (antimuscarínicos).

Mecanismo de acción. Las fibras parasimpáticas vagales proporcionan un tono broncoconstrictor al músculo liso de las vías respiratorias. Se activan por un mecanismo reflejo con la estimulación de receptores sensitivos (irritantes) situados en las paredes de las vías respiratorias.

Los antagonistas muscarínicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos, especialmente los del subtipo M_3 , que responde a este tono broncoconstrictor parasimpático.

Vía de administración. Inhalatoria.

Indicaciones. Los anticolinérgicos se utilizan como adyuvantes de los agonistas del receptor β_2 -adrenérgico en el tratamiento de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones. Glaucoma, hipertrofia prostática y embarazo.

Efectos adversos. Pueden producir sequedad de boca. Los efectos anticolinérgicos sistémicos son poco frecuentes.

Notas terapéuticas. Los anticolinérgicos tienen un efecto sinérgico cuando se administran con agonistas del receptor β_2 -adrenérgico en las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias.

Xantinas

La teofilina es un ejemplo de xantina.

Mecanismo de acción. Las xantinas aumentan las concentraciones de AMPc en las células musculares lisas bronquiales al inhibir la fosfodiesterasa, una enzima que cataliza la hidrólisis del AMPc a AMP. El aumento del AMPc relaja el músculo liso, provocando broncodilatación.

Vía de administración. Oral.

La aminofilina es una xantina administrada por vía intravenosa que se utiliza en las crisis de asma graves.

Indicaciones. Las xantinas se utilizan en niños con asma que no pueden utilizar los inhaladores y adultos con síntomas predominantemente nocturnos. Se administran por vía intravenosa en el estado asmático.

Contraindicaciones. Enfermedades cardíacas, hipertensión, insuficiencia hepática.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, temblor, insomnio y taquicardia.

Notas terapéuticas. Las xantinas orales se presentan en formulaciones de liberación sostenida y son útiles para prevenir las crisis hasta durante 12 horas. Sin embargo, a menudo provocan efectos adversos y tienen un margen terapéutico estrecho. Pequeños incrementos por encima de su dosis terapéutica pueden ser tóxicos e, incluso, mortales.

Interacción medicamentosa



A veces, se prescribe teofilina oral en el asma mal controlada. Se debe tener precaución cuando se prescriban antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina) para tratar infecciones respiratorias, porque la eritromicina inhibe el metabolismo de degradación de la teofilina e incrementa su concentración plasmática. Pequeños incrementos por encima de la dosis terapéutica de teofilina pueden ser tóxicos e, incluso, mortales.

Antagonistas del receptor de los leucotrienos

El montelukast y el zafirlukast son ejemplos de antagonistas del receptor de los leucotrienos.

Mecanismo de acción. Los antagonistas del receptor de los leucotrienos actúan a nivel del receptor de leucotrienos en el músculo bronquiolar inhibiendo el efecto de los leucotrienos endógenos y produciendo broncodilatación.

Los leucotrienos son parcialmente responsables del estrechamiento de las vías respiratorias que se observa, en ocasiones, con el uso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE; v. [cap. 10](#)) en personas con asma.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Profilaxis del asma.

Contraindicaciones. Ancianos, embarazo, síndrome de Churg-Strauss.

Efectos adversos. Trastornos digestivos, sequedad de boca y cefalea.

Notas terapéuticas. Los antagonistas del receptor de los leucotrienos se utilizan en niños con asma y se pueden prescribir en la rinitis alérgica. Los inhibidores de la 5-lipooxigenasa, como el zileutón, también inhiben la síntesis de los leucotrienos y se pueden utilizar en el tratamiento del asma.

Interacción medicamentosa



Antiinflamatorios no esteroideos y asma

Los AINE inhiben la ciclooxigenasa y reconducen la degradación del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa, y producen la liberación de leucotrienos, entre otros mediadores. Se cree que los leucotrienos producen estrechamiento de los bronquios en algunos asmáticos. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba ibuprofeno (y otros AINE) a pacientes con asma.

Sulfato magnésico

A veces se administra sulfato magnésico intravenoso en el asma aguda grave cuando la respuesta al tratamiento broncodilatador inhalado ha sido escasa. Se cree que relaja el músculo liso y tiene propiedades broncodilatadoras cuando se administra por vía intravenosa.

Apuntes y sugerencias



En una urgencia asmática, no se debe olvidar el oxígeno además del salbutamol, el bromuro de ipratropio y un glucocorticoide. También puede ser necesario valorar si hace falta un antibiótico para tratar el componente infeccioso de la agudización.

Fármacos profilácticos y antiinflamatorios

Estabilizadores de los mastocitos

El cromoglicato sódico y el nedocromilo sódico son ejemplos de fármacos estabilizadores de los mastocitos.

Mecanismo de acción. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los estabilizadores de los mastocitos. Esos fármacos parecen estabilizar los mastocitos sensibilizados por el antígeno al reducir la entrada de calcio y la consecuente liberación de mediadores de la inflamación.

Vía de administración. Inhalatoria.

Indicaciones. Los estabilizadores de los mastocitos son útiles en los pacientes jóvenes (<20 años) con enfermedad alérgica importante y asma moderada.

Efectos adversos. Tos, broncoespasmo transitorio e irritación de garganta.

Notas terapéuticas. Los estabilizadores de los mastocitos tienen una acción

profiláctica. Deben tomarse con regularidad durante varias semanas antes de notar sus efectos favorables. Por tanto, estos fármacos no se utilizan en un ataque agudo de asma.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides antiinflamatorios son los siguientes: dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesónida, mometasona y prednisolona.

Mecanismo de acción. Los corticoides reducen la respuesta inflamatoria en la mucosa bronquial y, en consecuencia, reducen la hiperrespuesta bronquial. Los efectos específicos son los siguientes:

- Reducción del edema de mucosa y la producción de moco.
- Disminución de la producción local de mediadores inflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos) y citocinas.
- Incremento de los receptores β_2 -adrenérgicos.
- Descenso a largo plazo de la producción de citocinas en los linfocitos T y reducción del infiltrado de eosinófilos y mastocitos en la mucosa bronquial.

Para conocer los episodios intracelulares implicados en la acción de los corticoides, véase el [capítulo 7](#).

Vía de administración. Los corticoides se administran normalmente mediante un inhalador con dosificador. La administración por vía oral o intravenosa se reserva para el asma crónica grave y el estado asmático.

Indicaciones. Los corticoides se utilizan en pacientes con algo más que síntomas mínimos, a menudo en combinación con agentes β_2 -agonistas o fármacos antialérgicos (v. [tabla 3.1](#)).

Los corticoides inhalados están indicados en pacientes con EPOC grave que sufren agudizaciones frecuentes, aunque cada vez hay más preocupaciones por el mayor riesgo de neumonía en pacientes con EPOC que reciben tratamiento habitual con corticoides.

Contraindicaciones. Se recomienda precaución en los niños en crecimiento y en pacientes con infecciones sistémicas y respiratorias de nariz, garganta y oído (ORL).

Efectos adversos. Disfonía y candidiasis oral; con dosis elevadas de corticoides inhalados también puede haber cierta absorción sistémica con posibilidad de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal. Si se administran por vía oral, pueden aparecer hipertensión, diabetes y efectos cushingoides (v. [cap. 7](#)).

Notas terapéuticas. El tratamiento inicial del asma grave o refractaria y de la EPOC puede requerir corticoides orales. Si es posible, se logrará el mantenimiento con corticoides inhalados a través de un dispositivo dosificador, para reducir los efectos secundarios. Los corticoides inhalados

son normalmente eficaces en un plazo de 3-7 días, pero deben tomarse con regularidad. El tratamiento habitual con esteroides inhalados mejora la irritabilidad de las vías respiratorias y reduce el número de agudizaciones. Sin embargo, en las agudizaciones pueden ser necesarios ciclos orales de corticoides.

Nota clínica



La Sra. Connors es una mujer de 62 años de edad que ha fumado aproximadamente 15 cigarrillos al día durante los últimos 40 años. Acude con dificultad respiratoria intermitente y antecedentes de tos con expectoración en los últimos 3 meses. Después de la anamnesis, la exploración y las pruebas funcionales respiratorias, se establece el diagnóstico de EPOC. Se inicia el tratamiento con un agonista β_2 de acción corta (ABAC) para relajar las vías respiratorias y aumentar el flujo de aire. Durante el invierno tiene varias agudizaciones y se añade un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP). Si el volumen espiratorio máximo durante el primer segundo (FEV₁) disminuye hasta <50% se debe valorar un inhalador con una combinación de un ABAP y un corticoide inhalado. Además del tratamiento inhalado, se le debe aconsejar que deje de fumar, realice rehabilitación respiratoria y se ponga la vacuna antigripal anual y la vacuna antineumocócica. En el futuro tal vez tenga que recibir oxigenoterapia crónica domiciliaria y ciclos cortos de esteroides orales para las agudizaciones.

Uso de inhaladores, nebulizadores y oxígeno

En el tratamiento del asma, los inhaladores y nebulizadores se utilizan para liberar los fármacos directamente en las vías respiratorias, lo que permite conseguir concentraciones más altas del fármaco localmente, a la vez que se reducen los efectos sistémicos. Sea cual sea el dispositivo utilizado, se deposita menos del 15% de la dosis en la mucosa bronquial.

Inhaladores

Hay varios tipos de inhaladores: dosificadores, aerosoles activados por la inspiración y de polvos inhalados por la inspiración. Se diferencian en el coste, la eficacia de la administración y la facilidad de uso.

En la actualidad se dispone de diversos inhaladores con combinaciones a dosis fija para pacientes con asma de leve a moderada. Unos contienen propionato de fluticasona y salmeterol, y otros la combinación de budesonida y formoterol, que se puede administrar dos veces al día. Estas combinaciones a dosis fijas incrementan el cumplimiento de la medicación.

Los antagonistas del receptor muscarínico de acción prolongada (AMAP) inhalados, como el bromuro de tiotropio, se administran una vez al día mediante inhalación y se utilizan habitualmente en el tratamiento de los

pacientes con EPOC. Sin embargo, cada vez más se administran los AMAP en inhaladores con combinación a dosis fija con un ABAP para «broncodilatación dual», que aparentemente mejora la función pulmonar en comparación con el uso de una única clase de broncodilatador (p. ej., tiotropio y formoterol) (v. [fig. 3.3](#)).

Los dispositivos espaciadores, utilizados junto con los inhaladores, mejoran la administración del fármaco y son fáciles de usar. Los espaciadores son particularmente útiles en los niños y en las crisis agudas.

Nebulizadores

Los nebulizadores convierten un fármaco en solución en un aerosol para que pueda ser inhalado. Se hace pasar aire u oxígeno a través de una solución del fármaco, lo que hace que se genere una niebla que se inhala con una mascarilla. Son más eficientes que los inhaladores y se utilizan para administrar dosis más altas del fármaco. Son útiles para el tratamiento hospitalario del asma grave.

El uso de nebulizadores a largo plazo está limitado por el coste, la comodidad de uso y el peligro de una dependencia excesiva del paciente.

Apuntes y sugerencias



La elección de la medicación en el asma crónica se puede abordar de manera escalonada, de manera que el paciente comienza en el nivel adecuado y recibe un tratamiento creciente o decreciente según la respuesta al tratamiento. Sin embargo, antes de alterar cualquier fármaco o cualquier dosis se debe comprobar la técnica de uso del inhalador y el cumplimiento de la medicación. Para el tratamiento del asma es fundamental educar a los pacientes sobre la manera de evitar los desencadenantes, utilizar los medicamentos en la situación correcta (p. ej., salbutamol como fármaco de rescate y esteroide inhalado como fármaco preventivo) y poder identificar los síntomas.

Oxígeno

El oxígeno con caudal alto se debería administrar a cualquier paciente que presente dificultad respiratoria, a menos que tenga una EPOC y necesite estímulo hipóxico, en cuyo caso el oxígeno puede administrarse, pero en una concentración menor. En la EPOC muy grave ($FEV_1 < 30\%$, o $< 50\%$ con insuficiencia respiratoria crónica) puede ser necesaria la oxigenoterapia crónica.

El oxígeno aumenta la tensión de oxígeno alveolar y disminuye el trabajo respiratorio necesario para mantener la tensión de oxígeno arterial.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 4

Mecanismo de acción. El roflumilast inhibe la fosfodiesterasa 4 en las células inflamatorias y, por su efecto antiinflamatorio, mejora la función pulmonar y reduce las agudizaciones de la EPOC.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Se añade al tratamiento ya existente en pacientes graves con agudizaciones frecuentes de la EPOC en los que los broncodilatadores de acción prolongada ofrecen un control escaso.

Complemento a los broncodilatadores en la EPOC grave con agudizaciones frecuentes.

Contraindicaciones. Enfermedad inmunitaria grave, insuficiencia cardíaca o depresión.

Efectos adversos. Intervalo terapéutico estrecho, puede producir efectos adversos digestivos importantes en una proporción elevada de pacientes. También puede causar adelgazamiento de causa no explicada en algunos pacientes cuando se utiliza de forma crónica, además de insomnio e ideación suicida.

Notas terapéuticas. Se ha visto que el inhibidor de la fosfodiesterasa 4 roflumilast mejora la función pulmonar y reduce la probabilidad de agudizaciones en la EPOC. Sin embargo, tiene pocos efectos sobre la calidad de vida y los síntomas.

Productos biológicos/anticuerpos monoclonales

Recientemente se han desarrollado nuevos medicamentos para el tratamiento especializado del asma. Los anticuerpos monoclonales se administran por vía inyectable en pacientes con asma grave, cada 2-3 semanas porque los anticuerpos tienen una semivida prolongada. Se ha mostrado que un anticuerpo monoclonal contra la IgE, el omalizumab, reduce la necesidad de esteroides y de hospitalización en asmáticos graves. Más recientemente se ha introducido un anticuerpo monoclonal contra la interleucina 5, el mepolizumab, para el tratamiento por especialistas de las agudizaciones asmáticas graves.

Antitusivos y mucolíticos

Antitusivos

Los antitusivos son fármacos que inhiben el reflejo de la tos.

La tos es normalmente un mecanismo reflejo protector de gran valor para eliminar los cuerpos extraños y las secreciones de las vías respiratorias. No obstante, en algunas afecciones, como una inflamación o una neoplasia, puede estimularse de forma inadecuada y, en estos casos, se pueden utilizar fármacos antitusivos.

Los antitusivos reducen la activación de los receptores sensitivos o actúan por mecanismos poco conocidos, inhibiendo el «centro de la tos» del tronco del encéfalo.

Fármacos que reducen la activación de los receptores

Vapor de mentol y anestésicos locales tópicos

La benzocaína es un ejemplo de anestésico local tópico.

Mecanismo de acción. El vapor de mentol y los anestésicos locales tópicos reducen la sensibilidad de los «receptores de la tos» sensitivos periféricos de la faringe y la laringe ante la irritación.

Vía de administración. Tópica, en forma de aerosol, pastillas o vapor.

Indicaciones. El vapor de mentol y los anestésicos locales tópicos se utilizan para la tos no deseada.

Fármacos que reducen la sensibilidad del «centro de la tos»

Opioides

Los opioides (v. [cap. 10](#)) reducen la sensibilidad del «centro de la tos». Ejemplos de esos fármacos son los siguientes: codeína y folcodina.

Mecanismo de acción. Aunque no se conoce con detalle, parece que los opioides actúan a través de la acción agonista en los receptores opiáceos, inhibiendo el «centro de la tos» en el tronco del encéfalo.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los opioides se utilizan para la tos involuntaria.

Efectos adversos. En general, los opioides en dosis antitusivas tienen pocos efectos secundarios. A diferencia de la folcodina, la codeína puede causar estreñimiento e inhibición del mecanismo de limpieza mucociliar.

Mucolíticos

N-acetilcisteína, carbocisteína e hidrocloreto de mecisteína

Se utilizan cuando es necesario eliminar secreciones bronquiales excesivas.

Mecanismo de acción. La carbocisteína y el hidrocloreto de mecisteína reducen la viscosidad de las secreciones bronquiales, escindiendo los enlaces disulfuro entre las moléculas glucoproteicas del moco, fluidificando el esputo y facilitando la expectoración de las secreciones.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La carbocisteína y el hidrocloreto de mecisteína pueden resultar útiles en algunas enfermedades obstructivas crónicas de las vías respiratorias, aunque no hay pruebas sobre su eficacia. La *N*-acetilcisteína se ha utilizado con éxito para reducir las agudizaciones de la EPOC.

Notas terapéuticas. Un fármaco nuevo con propiedades «mucolíticas» es la dornasa alfa, una enzima modificada genéticamente que escinde el ADN extracelular y se utiliza en la fibrosis quística, administrada mediante inhalación.

El manitol es también un mucolítico que, por vía inhalatoria, mejora la eliminación del moco y se ha utilizado como tratamiento complementario en adultos con fibrosis quística. En el futuro se podrá tratar a algunos pacientes con fibrosis quística con moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (p. ej., ivacaftor).

Rinitis alérgica

Rinitis significa respuesta inflamatoria de la membrana que recubre la nariz. *Rinitis alérgica* significa que esa respuesta inflamatoria se debe a los alérgenos específicos que provocan una reacción de hipersensibilidad de tipo 1. En función de los síntomas, se puede clasificar, a su vez, en estacional o crónica (durante todo el año). La inflamación puede provocar tumefacción, bloqueo del flujo respiratorio y sobreactividad de las glándulas mucosas, provocando una producción excesiva de moco. La rinitis alérgica se trata con antihistamínicos (antagonistas H1, como cetirizina y loratadina) o inhaladores de esteroides de acción local, como propionato de fluticasona. Los descongestivos, como la pseudoefedrina, son útiles en ocasiones porque causan vasoconstricción de la mucosa nasal.

Descongestivos

La congestión nasal puede ser un proceso agudo o un trastorno crónico.

La descongestión se basa en la administración de fármacos que, finalmente, tienen efectos simpaticomiméticos y provocan vasoconstricción de los vasos sanguíneos de la mucosa nasal, reduciendo el edema y las secreciones.

Efedrina

Este fármaco es el descongestivo más utilizado.

Mecanismo de acción. La actividad simpaticomimética de la efedrina da lugar a vasoconstricción de los vasos sanguíneos nasales, limitando el edema y las secreciones nasales.

Vía de administración. Tópica u oral.

Indicaciones. Congestión nasal.

Contraindicaciones. Se recomienda precaución en los niños.

Efectos adversos. Irritación local, náuseas y cefalea. Congestión nasal de rebote con la abstinencia.

Notas terapéuticas. Los preparados orales son menos eficaces que los tópicos y están contraindicados en la diabetes, la hipertensión y el hipertiroidismo.

Antagonistas del receptor histamínico 1

Hay dos tipos de antagonistas del receptor histamínico 1 (H1):

- Tipo sedante «antiguo», como clorfeniramina y prometazina.
- Tipo no sedante «nuevo», como cetirizina y loratadina.

Se utilizan mucho para el tratamiento de la rinitis alérgica porque antagonizan los receptores H1 y en la periferia pueden inhibir las reacciones alérgicas en las que la histamina es el principal mediador implicado (v. [cap. 6](#)).

Los glucocorticoides tópicos (v. [cap. 7](#)) se utilizan mucho para tratar la rinitis y habitualmente se utilizan mediante inhalador o en gotas nasales. Ayudan a reducir la inflamación y la tumefacción. Sus efectos adversos incluyen sequedad nasal, irritación y epistaxis.

Estimulantes respiratorios y surfactantes pulmonares

Estimulantes respiratorios

Los estimulantes respiratorios, o analépticos, tienen un papel limitado en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria de los pacientes con enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias. Han sido reemplazados, en su mayor parte, por la ventilación asistida. Ejemplos de estos fármacos son la naloxona, el flumazenilo y el doxapram.

Doxapram

Mecanismo de acción. El doxapram se utiliza para mejorar tanto la frecuencia como la profundidad de la respiración. Se trata de un estimulante central que actúa en los quimiorreceptores carotídeos y en el centro de la respiración del tronco del encéfalo, produciendo un aumento de la ventilación.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Insuficiencia respiratoria aguda.

Efectos adversos. Sensación de calor perineal, mareos, sudoración, aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Surfactantes pulmonares

Los surfactantes pulmonares se utilizan para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria neonatal, que es más frecuente entre los lactantes prematuros. Los surfactantes pulmonares actúan disminuyendo la tensión superficial de los alvéolos y permiten que la ventilación se produzca más fácilmente. Normalmente, se administran mediante sondas endotraqueales, directamente en el árbol bronquial.



Resumen del capítulo

- El asma se caracteriza por una obstrucción reversible recurrente e inflamación de los bronquios.
- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una enfermedad crónica y progresiva con obstrucción fija o poco reversible del flujo aéreo.
- El tratamiento actual de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias precisa β -bloqueantes, anticolinérgicos, xantinas y antagonistas del receptor de leucotrienos.
- La rinitis alérgica está causada por una reacción de hipersensibilidad de tipo 1.

- La rinitis alérgica se trata con antihistamínicos, antagonistas H1.

Aparato cardiovascular

Corazón

Conceptos básicos

El corazón es una bomba que, junto con el sistema vascular, suministra la sangre con oxígeno y nutrientes a los tejidos y elimina los productos de desecho.

El flujo de sangre se produce alrededor del corazón de la siguiente forma (fig. 4.1):

- La sangre desoxigenada que procede de los tejidos corporales llega a la aurícula derecha a través de las venas sistémicas (las venas cava superior e inferior).
- La sangre fluye hacia el ventrículo derecho, que, a continuación, bombea esta sangre desoxigenada a través de la arteria pulmonar hacia los pulmones, donde la sangre se oxigena antes de llegar a la aurícula izquierda a través de la vena pulmonar.
- La sangre fluye desde la aurícula izquierda hacia el ventrículo izquierdo, desde donde es bombeada hacia la circulación sistémica a través de la aorta para irrigar los tejidos corporales.

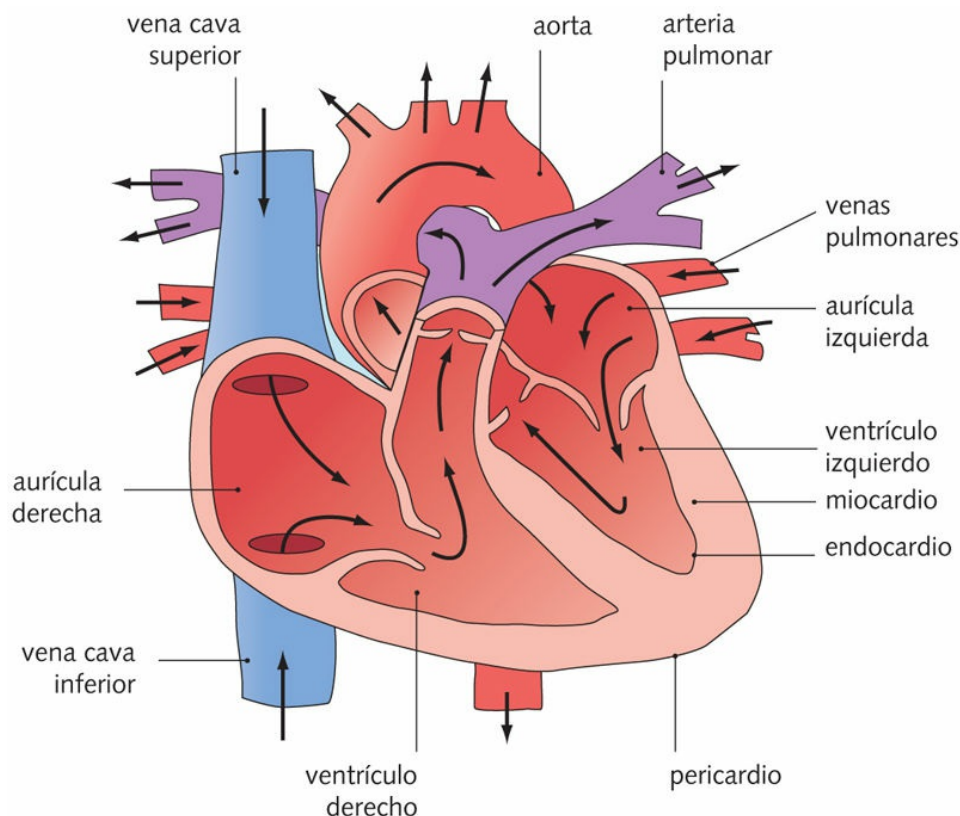


FIG. 4.1 Flujo sanguíneo en las cavidades cardíacas. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed.

Frecuencia y ritmo cardíacos

El nódulo sinusal o sinoauricular (NSA) y el nódulo auriculoventricular (NAV) dirigen la frecuencia y los tiempos del potencial de acción cardíaco. El NSA se localiza en la parte superior de la aurícula derecha, cerca de la entrada de la vena cava superior. El NAV está situado en la base de la aurícula derecha. El NSA descarga a una frecuencia de 80 impulsos por minuto; es el marcapasos del corazón y, como tal, determina la frecuencia cardíaca. El potencial de acción generado por el NSA se dispersa a través de ambas aurículas, llegando al NAV. El NAV retrasa el potencial de acción que surge desde el NSA para facilitar el vaciamiento completo de las aurículas antes de que los ventrículos se contraigan.

El potencial de acción secundario generado por el NAV desciende por el tabique interventricular a través del haz de His, que se divide en las ramas izquierda y derecha, haciendo contacto con las fibras de Purkinje, que conducen el impulso a través de los ventrículos, provocando su contracción (fig. 4.2).

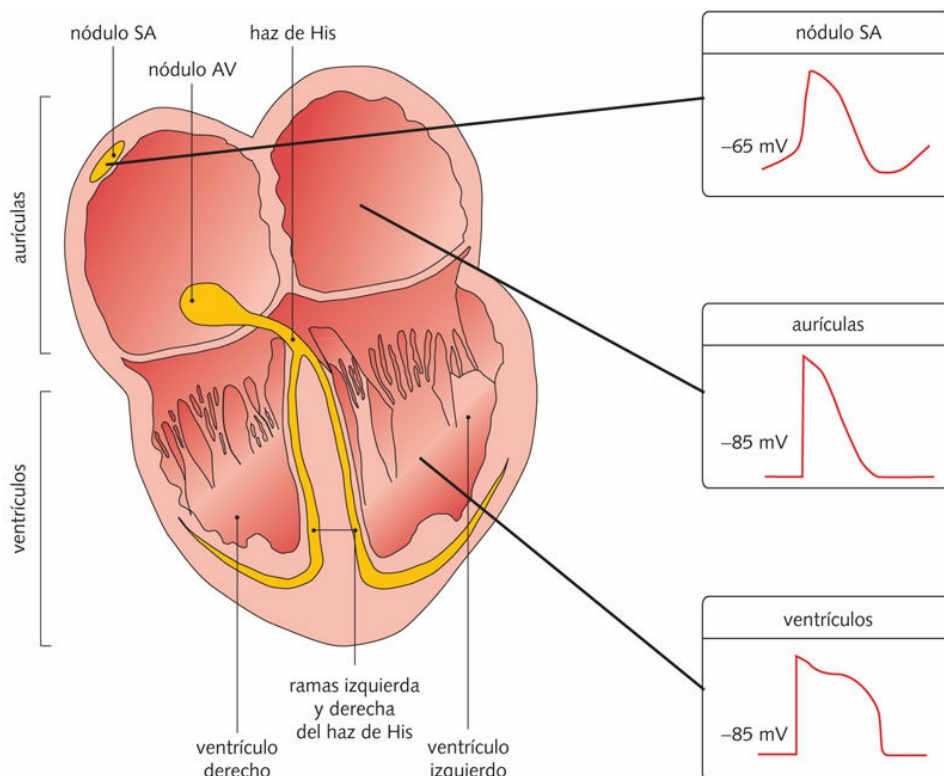


FIG. 4.2 Variaciones regionales en la configuración del potencial de acción en el corazón. AV, auriculoventricular; SA, sinoauricular. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

El patrón habitual del ritmo sinusal se puede alterar por una cardiopatía o

por la acción de fármacos o de las hormonas circulantes. En terapéutica se pueden utilizar fármacos para restaurar el ritmo cardíaco normal cuando se ha alterado (p. ej., fibrilación auricular [FA] cuando las cavidades cardíacas dejan de contraerse de forma coordinada porque el ritmo es sustituido por una actividad eléctrica caótica).

Potencial de acción cardíaco

La forma del potencial de acción es característica de la localización de su origen (es decir, si surge en el tejido del nódulo, en las aurículas o en los ventrículos) (v. [fig. 4.2](#)).

Células no nodales

El potencial de membrana en reposo a través de la membrana celular ventricular es aproximadamente de -85 mV, ya que la membrana en reposo es más permeable al potasio que a otros iones. Las cuatro fases que se producen en la membrana celular ventricular son ([fig. 4.3](#)):

- Fase 0 o despolarización: se produce cuando el potencial de membrana alcanza un valor crítico de -60 mV. La pendiente ascendente del potencial de acción se debe a la apertura transitoria de los canales de sodio regulados por voltaje, permitiendo que los iones sodio entren en la célula. Además, la conductancia de potasio disminuye a niveles muy bajos.
- Fase 1 (repolarización parcial): se produce como consecuencia de la inactivación de la corriente de sodio y de una corriente transitoria de salida de potasio.
- Fase 2 (fase de meseta): la membrana se mantiene despolarizada en una meseta de aproximadamente 0 mV. Se debe a la activación de una corriente lenta de entrada de sodio dependiente del voltaje (conduciendo la carga positiva hacia el interior de la célula) y a una corriente rectificadora de potasio diferida que conduce la carga positiva hacia el exterior de la célula.
- Fase 3 (repolarización): la repolarización se debe a la inactivación de la corriente de calcio y al aumento de la conductancia de potasio.

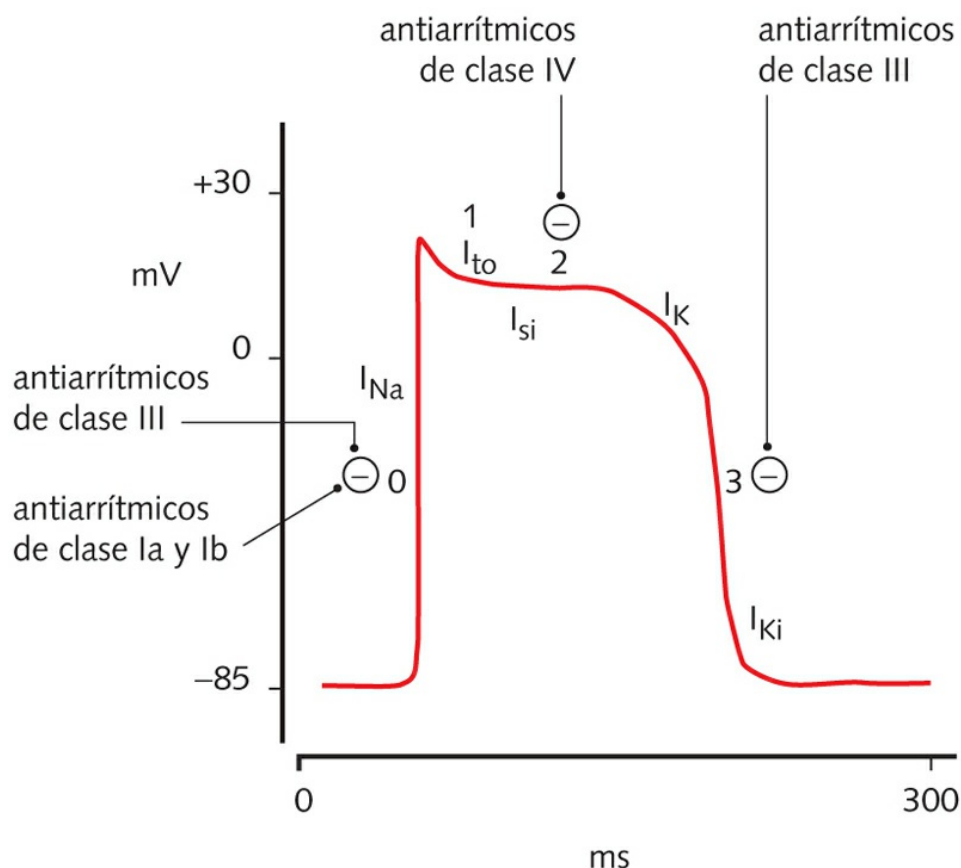


FIG. 4.3 Configuración de un potencial de acción ventricular típico que muestra las corrientes iónicas, las fases y el lugar de acción de los fármacos antiarrítmicos de clase I, III y IV. 0, 1, 2 y 3, fases del potencial de acción; I_K , corriente rectificadora diferida de K^+ ; I_{Kf} , corriente de entrada rectificadora de K^+ ; I_{Na} , corriente de entrada rápida de Na^+ ; I_{si} , corriente de entrada lenta de Ca^{2+} ; I_{to} , corriente transitoria de salida de K^+ . (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Células nodales

El potencial de membrana en reposo de las células nodales es aproximadamente de -60 mV.

En las células nodales no se produce la corriente rápida de sodio. Por el contrario, el potencial de acción se inicia por la corriente de entrada de calcio y, como las subidas repentinas de calcio desaceleran la conducción, se produce un retraso de aproximadamente 0,1 s entre la contracción auricular y la ventricular.

Las células nodales tienen una fase conocida como fase 4 (marcapasos potencial). Esta fase implica la despolarización gradual que se produce durante la diástole y se conoce como corriente f (I_f , corriente anómala o hiperpolarizante), término que proviene del inglés *funny* («curiosa», «rara»). La corriente f se activa por hiperpolarización a -45 mV y se debe a la entrada de iones sodio y calcio en la célula (fig. 4.4).

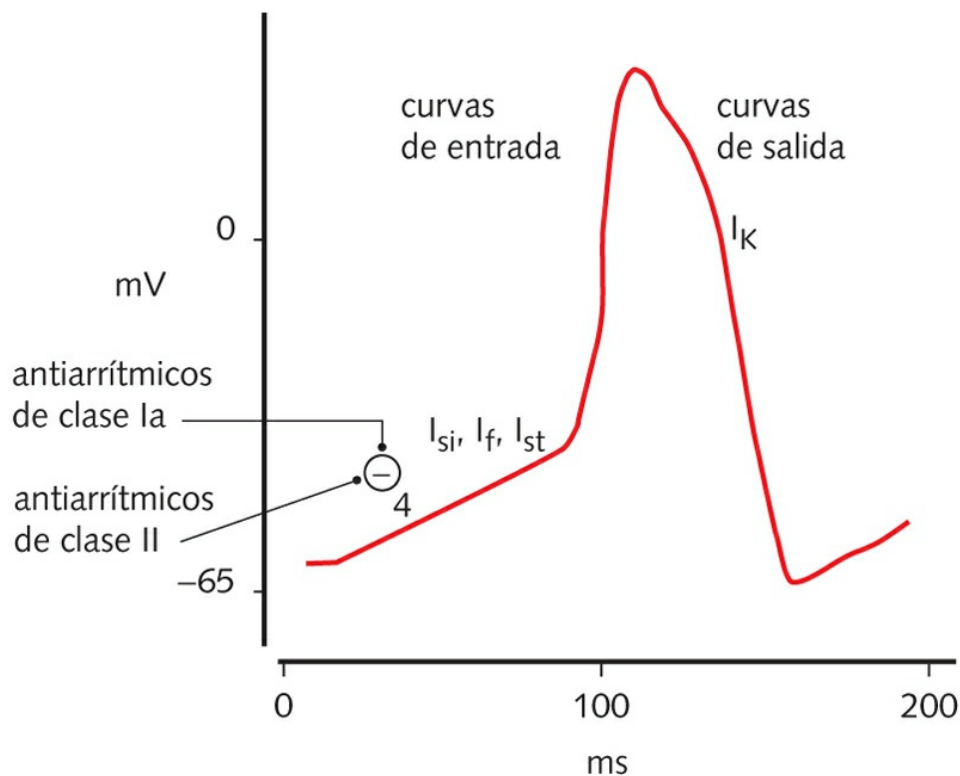


FIG. 4.4 Configuración de un potencial de acción típico en el nódulo sinuauricular, que muestra las corrientes iónicas, las fases y el lugar de acción de los fármacos antiarrítmicos de clase Ia y II. 4, fase del potencial de acción; I_f , corriente anómala transportada por iones de Na^+ y Ca^{2+} ; I_K , corriente rectificadora diferida, que es una corriente de salida de K^+ ; I_{Si} , corriente de entrada transportada por iones de Ca^{2+} ; I_{St} , corriente de entrada mantenida de Na^+ . (Modificado de Page et al., 2006.)

Nota clínica



Cuando un paciente consulta por presentar dolor torácico o palpitaciones (sensación de notar los latidos del corazón) se deben medir los electrolitos (sodio y potasio), además de las concentraciones de calcio y magnesio, porque el paciente puede tener riesgo de arritmias si son anormales. Además, muchos fármacos (p. ej., digoxina) pueden afectar a la concentración de potasio intracelular, por lo que se debe obtener un informe detallado sobre su medicación.

Control autónomo del corazón

Tanto el sistema nervioso parasimpático como el sistema nervioso simpático influyen en el corazón, si bien predomina la actividad parasimpática. Esto explica por qué la frecuencia cardíaca es menor que la frecuencia de descarga inherente del NSA.

El sistema nervioso simpático media sus efectos a través del nervio cardíaco y de la activación de los receptores β_1 -adrenérgicos. Estos receptores

están ligados a la adenilil ciclasa y su activación eleva las concentraciones de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), seguido del incremento de las concentraciones intracelulares de calcio.

El sistema nervioso parasimpático media sus efectos a través del nervio vago y de la activación de los receptores M₂ de acetilcolina (ACh), que también están ligados a la adenilil ciclasa, aunque su activación disminuye las concentraciones de AMPc y, consecuentemente, las concentraciones intracelulares de calcio.

Los efectos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático en el corazón se resumen en la [tabla 4.1](#).

Tabla 4.1

Efectos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático en el corazón

	Simpático	Parasimpático
Frecuencia cardíaca	Aumento	Disminución
Fuerza de contracción	Aumento	Disminución
Automatismo	Aumento	Disminución
Conducción en el nódulo AV	Facilitación	Inhibición
Eficiencia cardíaca	Reducción	Aumento
Efectos mediados por	Nervio cardíaco	Nervio vago
Receptores activados	Receptores β_1 -adrenérgicos	Receptores M ₂
Efectos del AMPc sobre el calcio intracelular	Aumento	Disminución

AV, auriculoventricular; AMPc, adenosina monofosfato cíclico.

Contractilidad cardíaca

La contracción del miocardio es consecuencia de la entrada de calcio a través de canales de tipo L, lo que aumenta el contenido de calcio en el citoplasma de los miocitos ([fig. 4.5](#)).

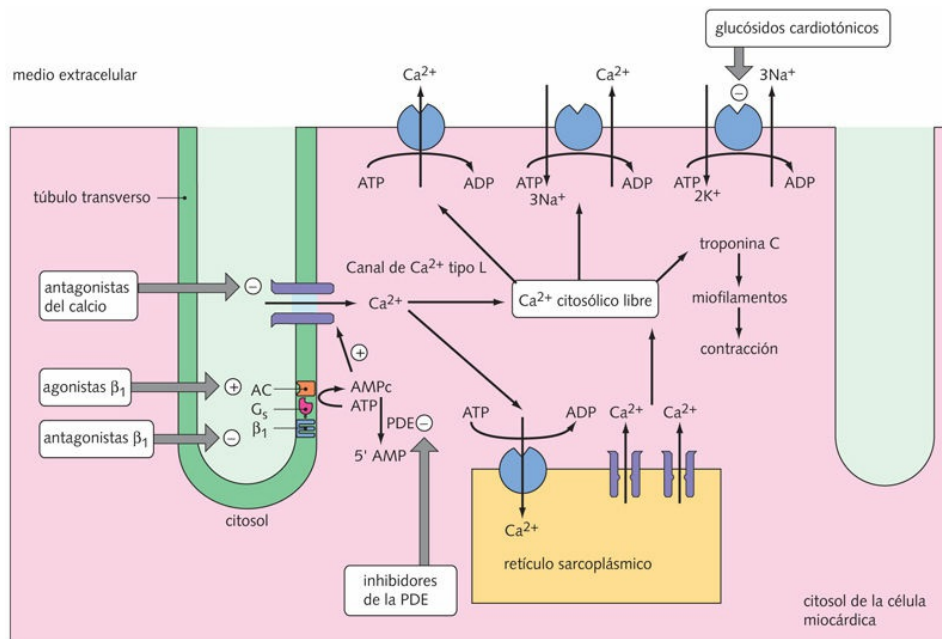


FIG. 4.5 Efectos de los fármacos en la contractilidad cardíaca. AC, adenilil ciclasa; ADP, adenosina difosfato; AMP, adenosina monofosfato; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; ATP, adenosina trifosfato; β_1 , receptor β_1 -adrenérgico; G_s , proteína G estimuladora; PDE, fosfodiesterasa.

El calcio procede de dos fuentes:

- El retículo sarcoplásmico, localizado dentro de la célula.
- El medio extracelular.

El calcio extracelular entra en la célula, poniendo en marcha la liberación de grandes cantidades de calcio desde el retículo sarcoplásmico, un proceso que se conoce como liberación de calcio inducida por calcio.

Durante la contracción, las concentraciones intracelulares de calcio aumentan hasta concentraciones 10.000 veces mayores que las observadas en reposo. El calcio se une a la troponina C, lo que modifica la posición de los filamentos de actina y miosina, y permite que la célula se contraiga. La contracción cesa solo cuando el calcio ha sido eliminado del citoplasma. Este proceso tiene lugar por medio de dos mecanismos:

- El calcio se bombea fuera de la célula a través del intercambiador electrógeno $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, que bombea un ion de calcio hacia el exterior por cada tres iones de sodio que entran.
- El calcio vuelve a ser secuestrado en los depósitos del retículo sarcoplásmico mediante la bomba Ca^{2+} adenosina trifosfatasa (ATPasa).

El gasto cardíaco es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico ventricular izquierdo medio (es decir, el volumen de sangre que

expulsa el ventrículo en cada latido). El volumen sistólico está determinado por factores tanto intrínsecos (calcio y ATP) como extrínsecos (elasticidad y contractilidad de las arterias y volumen de sangre). Los fármacos que influyen en estos factores son esenciales para el tratamiento de la disfunción cardíaca. Es importante comprender el concepto de la ley de Starling: el volumen sistólico del corazón aumenta en respuesta a un incremento del volumen de sangre que llena el corazón (volumen telediastólico). El mayor volumen de sangre distiende la pared ventricular, lo que hace que los músculos cardíacos se contraigan con más fuerza.

Disfunción cardíaca y tratamiento

Insuficiencia cardíaca congestiva

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es la insuficiencia combinada de ambos lados del corazón, derecho e izquierdo. Aproximadamente 900.000 personas tienen insuficiencia cardíaca crónica en Reino Unido y la incidencia aumenta con la edad. La ICC se produce cuando el gasto cardíaco no cubre las necesidades de los tejidos, se cree que debido a un acoplamiento defectuoso entre la excitación y la contracción, con disfunción ventricular sistólica y diastólica progresiva. Algunas de las causas, síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica se resumen en la [tabla 4.2](#). Las características de la insuficiencia ventricular izquierda y derecha se recogen en la [tabla 4.3](#).

Tabla 4.2

Causas, signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca (IC) aguda y crónica

Causas		Signos y síntomas	
IC aguda	IC crónica	IC aguda	IC crónica
Infarto de miocardio Lesión valvular aguda	Hipertensión sistémica Infarto de miocardio Lesiones valvulares Miocardiopatías	Taquicardia Hipertensión Disnea Edema pulmonar Edema sistémico	Disnea de esfuerzo Edema sistémico Cardiomegalia Cansancio Ortopnea

IC, insuficiencia cardíaca.

Tabla 4.3

Características de la insuficiencia ventricular derecha e izquierda

Insuficiencia ventricular derecha (corazón pulmonar)	Insuficiencia ventricular izquierda (sopladores rosados)
Disminución del gasto cardíaco	Disminución del gasto cardíaco

Hipotensión	Hipotensión
Edemas periféricos	Congestión pulmonar = tos, crepitantes, sibilancias, taquipnea = edema pulmonar
Presión venosa yugular elevada	Cansancio
Hepatomegalia/esplenomegalia	Disnea paroxística nocturna
Ascitis	Ortopnea Disnea
Anorexia y trastornos GI	Confusión
Aumento de peso	

GI, gastrointestinal.

El organismo intenta compensar los efectos de la ICC mediante dos mecanismos: extrínsecos e intrínsecos.

Compensación cardíaca extrínseca

Los mecanismos de compensación cardíaca extrínsecos intentan mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. La vía refleja es la siguiente: hipotensión → activación de barorreceptores (receptores que responden a las variaciones de la presión) → aumento de la actividad simpática → aumento de la frecuencia cardíaca y vasoconstricción → aumento de la contractilidad cardíaca y del tono vascular → aumento de la presión arterial.

Sin embargo, cuanto mayor sea la resistencia (presión arterial) contra la que el corazón deba bombear, mayor será la reducción de la fracción de eyección (el volumen de sangre expulsado por el ventrículo en relación con el volumen telediastólico) y de la perfusión de los tejidos.

El descenso de la perfusión de los riñones activa el sistema renina-angiotensina (SRA), provocando la secreción de renina y la consecuente elevación de las concentraciones plasmáticas de angiotensina II y aldosterona (v. [fig. 4.8](#)). La angiotensina II provoca la vasoconstricción periférica y la aldosterona aumenta la retención de sodio, con lo que aumentan la retención de agua, los edemas y la precarga.

Compensación cardíaca intrínseca

El aumento de la precarga cardíaca provoca el vaciamiento incompleto de los ventrículos y el aumento de la presión telediastólica. Finalmente, el corazón fracasa debido al incremento masivo de las necesidades de energía del miocardio.

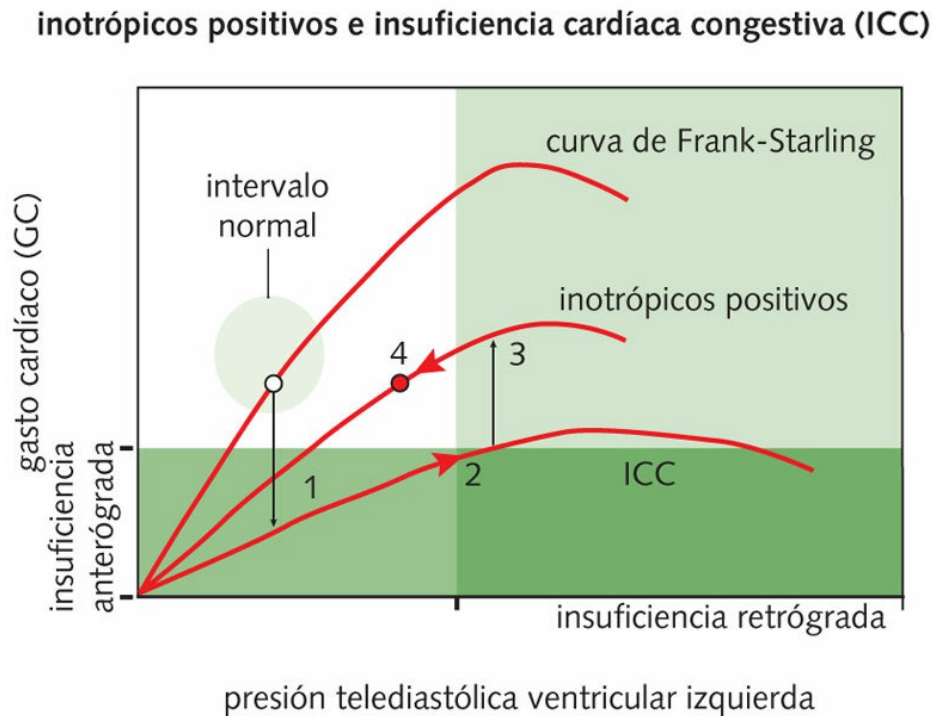
Fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca

Introducción

Los efectos de los fármacos no son independientes unos de otros. Un fármaco que afecta a las propiedades eléctricas de la membrana de las células miocárdicas puede influir tanto en el ritmo cardíaco como en la contractilidad del miocardio.

Glucósidos cardiotónicos

La digoxina es un glucósido cardiotónico que se utiliza frecuentemente. Los fármacos de esta clase desplazan la curva de función ventricular de Frank-Starling hacia una posición más favorable (fig. 4.6).



- presión telediastólica ventricular izquierda frente a GC
- síntomas de bajo gasto: cansancio (insuficiencia anterógrada)
- síntomas de congestión: disnea y edema (insuficiencia retrógrada)
- insuficiencia retrógrada y anterógrada
- punto crítico normal
- punto crítico nuevo

FIG. 4.6 El gasto cardíaco normal está determinado por la presión en el ventrículo izquierdo al final de la diástole. (1), en la insuficiencia cardíaca congestiva, el punto crítico para el gasto cardíaco se reduce y el gasto cardíaco disminuye. (2), las respuestas neurohumorales compensadoras se activan, aumentando la presión telediastólica y mejorando el gasto cardíaco; sin embargo, esta situación puede provocar una insuficiencia retrógrada. (3), los fármacos inotrópicos positivos aumentan el gasto cardíaco. (4), la mejoría del gasto cardíaco reduce el estímulo de la presión telediastólica alta y se produce la descompensación para fijar un nuevo punto crítico.

La estructura química de estos fármacos incluye tres componentes: una porción glucídica, un esteroide y una lactona. El anillo lactónico es el responsable de la actividad cardiotónica y la porción glucídica afecta a la potencia y las características farmacocinéticas de distribución del fármaco. El

núcleo esteroideo es responsable del efecto inotrópico positivo de estos fármacos.

La acción inotrópica positiva de los glucósidos cardiotónicos mejora los síntomas de ICC, pero no hay pruebas concluyentes de que tengan un efecto beneficioso en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con ICC.

Mecanismo de acción. Los glucósidos cardiotónicos actúan inhibiendo la bomba Na^+/K^+ ATPasa de la membrana (v. [fig. 4.5](#)). Como consecuencia, aumenta la concentración intracelular de Na^+ , reduciéndose así el gradiente de sodio a través de la membrana y disminuyendo la cantidad de calcio que se bombea hacia el exterior de la célula mediante el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ durante la diástole. Entonces, la concentración intracelular de calcio aumenta y, con ello, la fuerza de contracción cardíaca, y se mantiene la presión arterial normal.

Además, los glucósidos cardiotónicos alteran la actividad eléctrica del corazón, tanto directa como indirectamente. A dosis terapéuticas, disminuyen indirectamente la frecuencia cardíaca, enlentecen la conductancia auriculoventricular (AV) y acortan el potencial de acción auricular, estimulando la actividad vagal. Este efecto es útil en la FA porque cuando la frecuencia ventricular es excesivamente alta, el tiempo disponible para el llenado diastólico es insuficiente, por lo que la ralentización de la frecuencia cardíaca incrementa el volumen sistólico y la eficiencia del corazón.

A dosis tóxicas, incrementan indirectamente la actividad simpática del corazón y causan arritmias, incluso bloqueo cardíaco. Los efectos directos se deben principalmente a la pérdida del potasio intracelular y son más pronunciados a dosis altas. El potencial de membrana en reposo está reducido, con lo que aumenta el automatismo de la conducción cardíaca enlentecida y aumenta el período refractario del NAV.

El aumento de la concentración de calcio en el citosol puede alcanzar valores tóxicos que saturen el mecanismo de secuestro del retículo sarcoplásmico y provoquen oscilaciones del calcio debido a la liberación de calcio inducida por calcio, dando lugar a pospotenciales oscilantes y a las consecuentes arritmias.

Por último, los glucósidos cardiotónicos tienen un efecto directo en los receptores adrenérgicos α , causando vasoconstricción e incremento consecuente de la resistencia vascular periférica, que se potencia aún más por el incremento del tono simpático, de mecanismo central.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Reducir la frecuencia cardíaca en la FA y tratar la insuficiencia cardíaca en pacientes que siguen estando sintomáticos a pesar del uso óptimo de diuréticos.

Contraindicaciones. Bloqueo cardíaco, hipopotasemia (la ausencia de competición por el potasio potencia los efectos de los glucósidos cardiotónicos sobre la bomba Na^+/K^+ ATPasa).

Efectos adversos. Arritmias, anorexia, náuseas y vómitos, alteraciones visuales, dolor abdominal y diarrea.

Notas terapéuticas. Los glucósidos cardiotónicos tienen un margen terapéutico muy estrecho y, por lo tanto, su toxicidad es relativamente frecuente. Los efectos de los glucósidos cardiotónicos aumentan si el potasio plasmático disminuye, por la menor competición en el sitio de unión del K^+ en la Na^+/K^+ ATPasa. Esto tiene importancia clínica porque muchos diuréticos, que a menudo se utilizan para tratar la insuficiencia cardíaca, reducen el potasio plasmático y de esta manera incrementan el riesgo de arritmias inducidas por el glucósido. Si apareciera, se debe retirar el fármaco y administrar suplementos de potasio y fármacos antiarrítmicos en caso necesario. Para el tratamiento de intoxicaciones graves, se dispone de anticuerpos específicos frente a estos fármacos.

Nota clínica



La digoxina se excreta por vía renal; por tanto, los pacientes ancianos y los que tienen insuficiencia renal manifiesta necesitan menos dosis de digoxina para evitar la toxicidad. Es útil medir la concentración plasmática de digoxina si se sospecha toxicidad.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) tipo 3 son la enoximona y la milrinona. Ambas se han desarrollado como consecuencia de los muchos efectos adversos y problemas que plantea la administración de los glucósidos cardiotónicos. No hay pruebas de que mejoren la tasa de mortalidad.

Mecanismo de acción. La isoenzima PDE tipo 3 se encuentra en el miocardio y en el músculo liso vascular.

La PDE es responsable de la degradación del AMPc; por tanto, las concentraciones de AMPc aumentan cuando se inhibe esta enzima y, con ello, aumenta la contractilidad y la vasodilatación en el miocardio (v. [fig. 4.5](#)). También aumenta el gasto cardíaco y se reducen la presión de enclavamiento pulmonar y la resistencia periférica total, sin una gran modificación de la frecuencia cardíaca o la presión arterial.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Los inhibidores de la PDE 3 se administran en la insuficiencia cardíaca aguda grave que es resistente a otros fármacos.

Efectos adversos. Náuseas y vómitos, arritmias, disfunción hepática, dolor abdominal e hipersensibilidad.

Agonistas de receptores β -adrenérgicos y dopamínicos

Ejemplos de agonistas de receptores β -adrenérgicos son la dobutamina y la dopamina. Se utilizan por vía intravenosa para el tratamiento de urgencia de la ICC (v. [fig. 4.5](#)).

Apuntes y sugerencias



Deben recordarse los fármacos que tienen un efecto favorable demostrado en la mortalidad por insuficiencia cardíaca. Estos fármacos son los antagonistas del receptor β -adrenérgico, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y los nitratos, junto con la hidralazina y la espironolactona.

Diuréticos

Las clases principales de diuréticos son:

- Tiazidas.
- Diuréticos del asa.
- Diuréticos ahorradores de potasio.

Los diuréticos inhiben la retención de sodio y agua en los riñones y, por tanto, reducen el edema debido a insuficiencia cardíaca. De esta forma, se reduce la presión venosa y, por tanto, la precarga, y aumenta la eficacia del corazón como bomba. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona) parecen tener un efecto beneficioso en la insuficiencia cardíaca a dosis menores de lo que cabría esperar por su función como mero diurético (v. [cap. 5](#)).

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Para más detalles sobre los inhibidores de la ECA, véase más adelante.

Nitratos

Véanse los fármacos antianginosos más adelante.

Fármacos vasodilatadores

La hidralazina se comenta más adelante en este capítulo.

Arritmias

La causa más frecuente de muerte súbita en países industrializados es la arritmia, que normalmente es consecuencia de una patología cardiovascular subyacente, como la aterosclerosis.

La isquemia miocárdica es una de las causas más importantes de arritmia y se presenta cuando una arteria coronaria se ocluye e impide que llegue un aporte de sangre suficiente al miocardio. Parece que las arritmias se inician en esta situación debido a la acumulación de mediadores biológicos endógenos, como el potasio, el AMPc, el tromboxano A_2 y los radicales libres.

La reperfusión después de la oclusión coronaria es necesaria para que el

tejido pueda recuperarse de la isquemia y prevenir la necrosis del miocardio, aunque a menudo es, precisamente, el reinicio espontáneo del flujo coronario la causa de la arritmia.

Las arritmias se han definido de acuerdo con su aspecto en el electrocardiograma (ECG) siguiendo las Convenciones de Lambeth:

- Ventriculares: latidos prematuros, taquicardia, fibrilación y *torsades de pointes*.
- Auriculares: latidos prematuros, taquicardia, flúter y fibrilación.

Los dos mecanismos principales por los que el ritmo cardíaco se vuelve disfuncional son anomalías en la generación del impulso (automática o desencadenada) y anomalías en la conducción del impulso.

Anomalías en la generación del impulso

Automática. La generación automática de impulsos anómalos es la causa probable de taquicardias sinusales y auriculares, y de extrasístoles ventriculares. Puede estar potenciada o ser anómala.

- Potenciada: afecciones patológicas como la isquemia pueden afectar al nódulo y al tejido de conducción, de manera que la frecuencia inherente de su marcapasos es mayor que la del NSA (v. [fig. 4.2](#)). El automatismo de los marcapasos lentos (NAV, fibras de Purkinje y haz de His) está potenciado porque la isquemia causa la despolarización parcial de los tejidos (debido al descenso de la actividad de la bomba electrógena de sodio y la liberación de catecolaminas). Esto provoca la aparición de un foco ectópico que pone en marcha la extrasístole.
- Anómala: la extrasístole también puede desarrollarse en un tejido auricular o ventricular que normalmente no muestra automatismo.

Desencadenada. Las formas de generación estimulada de un impulso anómalo son las siguientes:

- Posdespolarizaciones precoces: se desencadenan durante la repolarización, es decir, en la fase 2 o 3, de un impulso previamente normal (v. [fig. 4.3](#)). Hay descenso de la corriente de K^+ diferida, lo que da lugar a potenciales de acción anormalmente largos. Por tanto, son más probables durante una bradicardia y con el tratamiento con antiarrítmicos de clase III. Pueden causar *torsades de pointes* y arritmias inducidas por la reperfusión.
- Posdespolarizaciones diferidas (PDD): las PDD se desencadenan cuando el potencial de acción ya ha terminado, es decir, durante la fase 4, de un impulso previamente normal. Normalmente son el

resultado de la sobrecarga de calcio en la célula y se asocian con isquemia, perfusión e intoxicación por glucósidos cardiotónicos.

Anomalías en la conducción del impulso

Bloqueo cardíaco

El bloqueo cardíaco es consecuencia de los daños en el tejido nodal, principalmente, en el NAV (p. ej., después de un infarto de miocardio) y puede causar extrasístoles ventriculares. El bloqueo AV puede ser de primer, segundo o tercer grado, y se manifiesta por una conducción más lenta o bloqueo de conducción completo, en el que las aurículas y ventrículos laten de manera independiente.

Reentrada

La reentrada es la causa probable de la taquicardia y la fibrilación ventricular o auricular, flúter auricular y síndrome de Wolff-Parkinson-White (una alteración congénita que produce una taquicardia supraventricular que utiliza una vía AV accesoria). La reentrada puede ser de dos tipos, por movimiento circular y por reflejo:

- **Movimiento circular:** el impulso reexcita una zona del miocardio que ha sido excitada recientemente, después de que haya terminado el período refractario. Normalmente, sucede cuando aparece un anillo de tejido en el que se produce un bloqueo unidireccional que impide la conducción anterógrada del impulso, pero permite su conducción retrógrada. En consecuencia, se mantiene su circulación continua, denominada movimiento circular. El tiempo que tarda el impulso en propagarse alrededor del anillo debe ser mayor que el período refractario y la administración de fármacos que prolonguen el período refractario interrumpirá el circuito, finalizando la reentrada.
- **Reflejo:** se produce en los fascículos no ramificados, en los que ha tenido lugar la disociación eléctrica. El impulso puede volver sobre el mismo fascículo debido a esta disociación eléctrica.

Nota clínica



La Sra. Fibbs acudió a consulta con palpitaciones y disnea. Tenía antecedentes de estenosis mitral. En la exploración, tenía un pulso muy irregular y se le diagnosticó una fibrilación auricular (FA), lo que se confirmó en el ECG por la ausencia de las ondas P y los complejos QRS irregulares. Se le administró digoxina para reducir la frecuencia cardíaca. El tratamiento también incluyó anticoagulación con warfarina, ya que la paciente tiene más de 65 años y la FA supone un mayor riesgo de ictus embólico.

Fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos se clasifican siguiendo el sistema diseñado por Vaughan Williams en 1970, modificado más tarde por Harrison. En la [tabla 4.4](#) se resumen los efectos de las distintas clases de fármacos.

Tabla 4.4

Efectos de los fármacos antiarrítmicos

Clase	Ejemplo	Contractilidad miocárdica	Conducción AV	Duración del PA	Período refractario eficaz
Ia	Procainamida	↓	↓	↑	↑
Ib	Lidocaína	–	–	↓	↑↑
Ic	Flecainida	↓↓	↓↓	–	–
II	Propranolol	↓↓	–/↓	–	–
III	Amiodarona	–	↑	↑↑↑	↑↑↑
IV	Verapamilo	↓↓↓	↓↓	↓↓	–

El número de flechas indica el grado del efecto causado.

AV, auriculoventricular; PA, potencial de acción.

Clase I

Todos los fármacos de la clase I bloquean los canales de sodio dependientes del voltaje, de forma dependiente de la dosis. Su acción se parece a la de los anestésicos locales (v. [cap. 10](#)).

Todos los fármacos de clase I tienen los efectos siguientes:

- Prolongan el período refractario eficaz (terminan la reentrada).
- Convierten el bloqueo unidireccional en bidireccional (previenen la reentrada).

Clase Ia

Ejemplos de fármacos de clase Ia son la quinidina, la procainamida y la disopiramida.

Los fármacos de la clase Ia afectan al músculo auricular y ventricular, al haz de His, a las fibras de Purkinje y al NAV.

Mecanismo de acción. Los fármacos de clase Ia bloquean los canales de sodio dependientes del voltaje en su estado abierto (activado) o refractario (inactivado) (v. [figs. 4.3 y 4.4](#)). Los efectos serán, pues, una fase 0 (por aumento del período refractario eficaz) y una fase 4 (por reducción del automatismo) más lentas, y una mayor duración del potencial de acción.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Arritmias ventriculares y supraventriculares.

Contraindicaciones. Bloqueo cardíaco, disfunción del nódulo sinusal, shock cardiogénico e insuficiencia cardíaca descompensada grave. No debe administrarse procainamida a pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Efectos adversos. Arritmias, náuseas y vómitos, hipersensibilidad, trombocitopenia y agranulocitosis. La procainamida puede causar un síndrome tipo lupus y la disopiramida causa hipotensión.

Clase Ib

Ejemplos de fármacos clase Ib son la lidocaína, la mexiletina y la fenitoína.

Mecanismo de acción. Los fármacos de la clase Ib ejercen sus efectos de varias formas (v. [fig. 4.3](#)). Entre ellas están las siguientes:

- Bloqueando los canales de sodio dependientes del voltaje en su estado refractario (inactivado), es decir, cuando están despolarizados, como sucede en la isquemia.
- Uniéndose a los canales abiertos durante la fase 0 y dissociándose en el siguiente latido si el ritmo es normal, pero suprimiendo los extrasístoles.
- Disminuyendo la duración del potencial de acción.
- Aumentando el período refractario eficaz.

Vía de administración. La lidocaína se administra por vía intravenosa, y la mexiletina y la fenitoína pueden administrarse tanto por vía oral como intravenosa.

Indicaciones. Arritmias ventriculares después de un infarto agudo de miocardio. La fenitoína se utiliza en la epilepsia (v. [cap. 8](#)).

Contraindicaciones. Los fármacos de clase Ib no deben administrarse a pacientes con trastornos del NSA, bloqueo AV y porfiria.

Efectos adversos. Hipotensión, bradicardia, somnolencia y confusión, convulsiones y parestesias (hormigueo).

La lidocaína puede causar mareos y depresión respiratoria; la mexiletina puede causar náuseas y vómitos, estreñimiento, arritmias y hepatitis; la fenitoína puede causar náuseas y vómitos, y neuropatía periférica.

Clase Ic

La flecainida es el único fármaco de la clase Ic que se utiliza.

Mecanismo de acción. La flecainida bloquea los canales de sodio de forma parecida a los fármacos de clase Ia e Ib, pero no muestra preferencias por los canales refractarios, por lo que reduce la excitabilidad general del miocardio. Produce una fuerte inhibición de la conducción en las fibras de His-Purkinje.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Taquiarritmias ventriculares, taquicardia asociada a vías accesorias (p. ej., síndrome de Wolff-Parkinson-White), FA sin disfunción ventricular izquierda.

Contraindicaciones. Cardiopatía estructural, insuficiencia cardíaca y antecedentes de infarto de miocardio.

Efectos adversos. Mareos, alteraciones visuales y arritmias.

Clase II

Ejemplos de fármacos de la clase II son el propranolol, el atenolol y el metoprolol (v. [figs. 4.4 y 4.5](#)).

Los fármacos de la clase II son antagonistas del receptor β -adrenérgico (el atenolol es selectivo β_1). Las arritmias ventriculares después de un infarto de miocardio se deben en parte a un aumento de la actividad simpática. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos incrementan el período refractario del NAV y así previenen los episodios recurrentes de taquicardia supraventricular y FA cuando hay activación simpática. El propranolol tiene también cierta acción de clase I.

Clase III

Ejemplos de fármacos de la clase III son la amiodarona, la dronedarona, el sotalol y la ibutilida.

Mecanismo de acción. Todos los fármacos de la clase III que se utilizan en la clínica son bloqueantes del canal de potasio. Prolongan la duración del potencial de acción cardíaco (aumento del intervalo QT en el ECG) y prolongan el período refractario eficaz (v. [fig. 4.3](#)).

La amiodarona también bloquea los canales de sodio y calcio, es decir, enlentece las fases 0 y 3, y bloquea los receptores α - y β -adrenérgicos. El sotalol es un antagonista de receptores β -adrenérgicos con actividad de clase III (prolonga el potencial de acción cardíaco y el intervalo QT porque retrasa la corriente lenta de salida de K^+).

Vía de administración. La amiodarona y el sotalol se administran tanto por vía oral como intravenosa.

Indicaciones. Los fármacos de la clase III se administran en las arritmias ventriculares y supraventriculares.

Contraindicaciones. La amiodarona no debe administrarse a pacientes con bloqueo AV, bradicardia sinusal o disfunción tiroidea.

En cuanto a las contraindicaciones del sotalol, véanse los β -bloqueantes.

Efectos adversos. Los fármacos de clase III causan arritmias, especialmente *torsades de pointes*. La amiodarona puede causar disfunción tiroidea, daño hepático, trastornos pulmonares, fotosensibilidad y neuropatía, así como coloración gris pizarra de la piel y depósitos corneales irreversibles.

En cuanto a los efectos adversos del sotalol, véanse los β -bloqueantes.

Clase IV

Ejemplos de fármacos de clase IV son el verapamilo y el diltiazem (v. [figs. 4.3 y 4.5](#)).

Los fármacos de la clase IV son antagonistas del calcio que acortan la fase 2 del potencial de acción y, por tanto, disminuyen la duración del potencial de acción. Son particularmente eficaces en las células nodales, donde las subidas repentinas de calcio inician la conducción. Sin embargo, el verapamilo está contraindicado en pacientes con arritmias ventriculares y síndrome de Wolff-

Parkinson-White.

Los detalles de estos fármacos se incluyen en la sección de fármacos antianginosos.

Interacción medicamentosa



Cuando se prescriba verapamilo con digoxina en pacientes con FA mal controlada, se debe reducir la dosis de digoxina y medir sus concentraciones. El verapamilo desplaza la digoxina de los sitios de unión en los tejidos y reduce su excreción renal, por lo que hay riesgo de acumulación de digoxina y de toxicidad.

Otros fármacos antiarrítmicos

Los glucósidos cardiotónicos (p. ej., digoxina) y la adenosina se utilizan en arritmias, pero no encajan en ninguna de las cuatro clases descritas.

Adenosina

La adenosina es un producto endógeno que actúa en muchos tejidos, incluidos los pulmones, los nervios aferentes y las plaquetas.

Mecanismo de acción. La adenosina actúa en los receptores A₁ del tejido de conducción cardíaco y provoca la hiperpolarización del miocito. Reduce la velocidad de ascenso del potencial de acción y provoca el retraso de la conducción.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Taquicardia supraventricular paroxística. Facilita el diagnóstico de la taquicardia supraventricular de complejo ancho y estrecho.

Contraindicaciones. Bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, síndrome del seno enfermo.

Efectos adversos. Rubor facial transitorio, dolor torácico, disnea y broncoespasmo. Los efectos secundarios son de muy corta duración, a menudo menos de 30 s.

Angina de pecho

La angina se asocia a una isquemia miocárdica aguda y es consecuencia de una patología cardiovascular subyacente, en la que el flujo coronario no cubre las necesidades metabólicas del corazón. Produce un dolor torácico irradiado.

La angina estable o clásica se debe a la estenosis fija de las arterias coronarias y se produce por ejercicio y estrés. La angina inestable (angina *in crescendo*) puede presentarse bruscamente en reposo y empeora progresivamente con un aumento del número e intensidad de las crisis. La angina inestable puede presentarse en las siguientes afecciones:

- Ateroesclerosis coronaria.

- Espasmo de las arterias coronarias.
- Agregación transitoria de plaquetas y trombosis coronaria.
- Lesión endotelial que provoca la acumulación de sustancias vasoconstrictoras.
- Vasoconstricción coronaria después de una estimulación adrenérgica.

La angina variante (angina de Prinzmetal) se produce en reposo, a la misma hora cada día, y normalmente se debe al espasmo de las arterias coronarias. Se caracteriza por elevación del segmento ST en el ECG durante el dolor torácico y puede ir acompañada por arritmias ventriculares.

Apuntes y sugerencias



Los fármacos utilizados en la angina de pecho estable son antagonistas de receptores β -adrenérgicos, nitratos, antagonistas del calcio, antiagregantes plaquetarios y activadores del canal de potasio.

Fármacos antianginosos

El tratamiento de la angina tiene como objetivo dilatar las arterias coronarias para permitir la máxima perfusión miocárdica, disminuir la frecuencia cardíaca para reducir la demanda de oxígeno del miocardio, alargar la diástole, que es cuando se produce la perfusión del corazón, y prevenir la agregación plaquetaria y la formación de tapones plaquetarios. Además de esto, se deben corregir los factores de riesgo reversibles para limitar la progresión de la enfermedad.

Las crisis agudas de angina se tratan con nitratos sublinguales.

En el hospital, el dolor anginoso agudo se trata con un opiáceo (v. [cap. 10](#)).

La angina estable se trata con:

- Nitratos de acción prolongada.
- Antagonistas de receptores β -adrenérgicos.
- Antagonistas del calcio.
- Antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico).
- Activadores del canal de potasio.

La angina inestable es una urgencia médica y requiere el ingreso hospitalario. La angina inestable se trata con los siguientes fármacos:

- Antiagregantes plaquetarios: ácido acetilsalicílico, clopidogrel y dipiridamol (antagonistas de la adenosina difosfato [ADP]) e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.
- Heparina/heparinas de bajo peso molecular (HBPM).
- Régimen farmacológico antianginoso estándar.

Nitratos orgánicos

Los nitratos orgánicos, el trinitrato de glicerilo (nitroglicerina, TNG), el mononitrato de isosorbida y el dinitrato de isosorbida pueden aliviar la angina en minutos.

Mecanismo de acción. La mayoría de los nitratos son profármacos. Cuando se metabolizan, forman óxido nítrico (NO), que activa la guanilil ciclasa y aumenta las concentraciones de guanosina monofosfato cíclico (GMPc). La proteína cinasa G se activa y se fosforilan las proteínas contráctiles. La dilatación de las venas sistémicas disminuye la precarga y, con ello, la demanda cardíaca de oxígeno, mientras que la dilatación de las arterias coronarias aumenta el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno al miocardio.

Vía de administración. Sublingual, oral (liberación modificada) y parches transdérmicos. El TNG puede administrarse mediante perfusión intravenosa.

Indicaciones. Los nitratos orgánicos se usan en la profilaxis y tratamiento de la angina, en el infarto de miocardio y en la insuficiencia ventricular izquierda.

Contraindicaciones. Los nitratos orgánicos no deben administrarse a pacientes con hipersensibilidad a los nitratos o con hipotensión e hipovolemia.

Efectos adversos. Hipotensión postural, taquicardia, cefalea, rubor y mareos.

Notas terapéuticas. Para evitar la tolerancia a los nitratos se necesita un período libre del fármaco de aproximadamente 8 h.

Antagonistas de receptores β -adrenérgicos (β -bloqueantes)

Ejemplos de β -bloqueantes son el propranolol, el atenolol, el bisoprolol y el metoprolol.

Los receptores β -adrenérgicos se encuentran en muchos tejidos, aunque los β_1 se encuentran predominantemente en el corazón y los β_2 en el músculo liso vascular. Sin embargo, existe cierta superposición entre ambos.

Los distintos β -bloqueantes tienen afinidades diferentes por los dos tipos de receptores adrenérgicos. El propranolol es no selectivo, con una afinidad igual para los receptores β_1 y β_2 . El atenolol, el bisoprolol y el metoprolol tienen una afinidad mayor por el receptor β_1 y, por tanto, son más «cardioselectivos». Algunos β -bloqueantes parecen tener efectos agonistas parciales en los receptores β -adrenérgicos, así como efectos antagonistas.

Mecanismo de acción. El objetivo de utilizar antagonistas de receptores β -adrenérgicos en las cardiopatías es bloquear los receptores β -adrenérgicos en el corazón. El efecto final es provocar un descenso de la frecuencia cardíaca (disminuyendo la velocidad de la fase 4; v. [fig. 4.4](#)), de la presión arterial sistólica, de la contractilidad cardíaca y de la demanda miocárdica de oxígeno.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Angina, postinfarto de miocardio (reducen el riesgo de muerte), arritmias, hipertensión, tirotoxicosis, glaucoma y ansiedad.

Contraindicaciones. Los β -bloqueantes no selectivos (p. ej., propranolol) no deben administrarse a pacientes asmáticos. En dosis altas, los antagonistas del receptor adrenérgico β_1 pierden su selectividad y deben usarse con cautela en pacientes con asma. Otras contraindicaciones de los β -bloqueantes son bradicardia, hipotensión y bloqueo AV.

Efectos adversos. Broncoespasmo (por tanto, están contraindicados en pacientes con asma), cansancio e insomnio, mareos, extremidades frías (efecto sobre el receptor adrenérgico β_2), bradicardia, bloqueo cardíaco, hipotensión y disminución de la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos.

Antagonistas del calcio

Hay dos tipos de antagonistas del calcio (AC):

- AC limitantes de la frecuencia (verapamilo).
- AC dihidropiridínicos (nifedipino, de acción corta, o felodipino, de acción prolongada).

Mecanismo de acción. Los AC limitantes de la frecuencia bloquean los canales de calcio tipo L que se encuentran en el corazón y en el músculo liso vascular, con lo que reducen la entrada de calcio en las células cardíacas y vasculares (v. figs. 4.3, 4.5 y 4.7). Este descenso del calcio intracelular reduce la contractilidad cardíaca y provoca vasodilatación, dando lugar a varios efectos: descenso de la precarga debido al descenso de la presión venosa; descenso de la poscarga debido al descenso de la presión arteriolar; aumento del flujo sanguíneo coronario; descenso de la contractilidad cardíaca y, por tanto, del consumo miocárdico de oxígeno, y descenso de la frecuencia cardíaca. Las dosis altas de estos fármacos afectan a la conducción en el NAV.

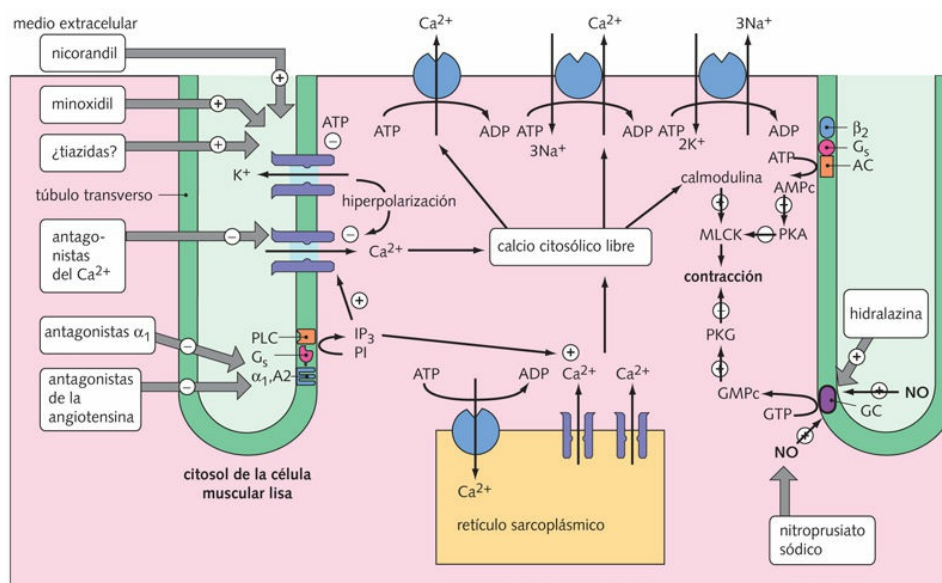


FIG. 4.7 Fármacos que afectan al tono vascular. α_1 , receptor α_1 -adrenérgico;

A2, angiotensina II; AC, adenilil ciclasa; ADP, adenosina difosfato; AMP, adenosina monofosfato; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; ATP, adenosina trifosfato; β_2 , receptor β_2 -adrenérgico; GC, guanilil ciclasa; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; G_s, proteína G estimuladora; IP₃, inositol trifosfato; MLCK, cinasa de la cadena ligera de miosina; NO, óxido nítrico; PI, fosfatidilinositol; PKA, proteína cinasa A; PKG, proteína cinasa G; PLC, fosfolipasa C.

Las dihidropiridinas bloquean los canales de calcio tipo L de las células vasculares, pero no afectan a la contractilidad cardíaca ni a la conducción en el NAV, y sus efectos beneficiosos se deben al aumento del flujo sanguíneo coronario y a la vasodilatación periférica.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Profilaxis y tratamiento de la angina y de la hipertensión. Las dihidropiridinas son especialmente útiles en la angina asociada a vasoespasmo coronario (porque dilatan las arterias coronarias), siendo las dihidropiridinas de acción prolongada particularmente útiles en el tratamiento de la hipertensión. El verapamilo y el diltiazem se usan en el caso de arritmias supraventriculares, y el nifedipino para el síndrome de Raynaud (vasoconstricción periférica).

Contraindicaciones. Los AC no deben administrarse a pacientes en shock cardiogénico.

Las dihidropiridinas están contraindicadas en la estenosis aórtica avanzada. El verapamilo y el diltiazem no deben administrarse a pacientes con insuficiencia cardíaca grave (debido a su acción inotrópica negativa), en tratamiento con β -bloqueantes (por el riesgo de bloqueo AV y de deterioro del gasto cardíaco) o con bradicardia importante.

Efectos adversos. El verapamilo y el diltiazem pueden causar hipotensión, exantema, bradicardia, ICC, bloqueo cardíaco y estreñimiento.

Las dihidropiridinas pueden causar hipotensión, exantema, taquicardia, edema periférico, y sofocos y mareos.

Apuntes y sugerencias



Hay tres clases de AC. Dos de ellas actúan principalmente en el corazón (verapamilo y diltiazem), y la tercera lo hace principalmente sobre el tono vascular periférico (nifedipino). El uso simultáneo de un antagonista de receptores β -adrenérgicos y de un AC no dihidropiridínico podría provocar una bradicardia muy intensa.

Activadores del canal de potasio

El nicorandil es el único fármaco de esta clase aprobado para uso clínico.

Mecanismo de acción. El nicorandil actúa activando los canales de potasio del músculo liso vascular. Una vez activados, el potasio fluye hacia el exterior de las células, causando la hiperpolarización de la membrana celular. Una vez hiperpolarizada, la membrana inhibe la entrada de calcio y, por tanto, inhibe

la contracción; el efecto global es la relajación del músculo liso y la vasodilatación (v. [fig. 4.7](#)).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Prevención de la angina.

Contraindicaciones. Shock cardiogénico, insuficiencia ventricular izquierda o hipotensión.

Efectos adversos. Cefalea, vasodilatación cutánea, náuseas y vómitos.

En la [tabla 4.5](#) se presenta un resumen de las clases de fármacos utilizadas en la disfunción cardíaca.

Tabla 4.5

Clases de fármacos utilizados para tratar la angina, la insuficiencia cardíaca y las arritmias

Angina	Insuficiencia cardíaca	Arritmias
Nitratos orgánicos Antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico Antagonistas del Ca^{2+} Antiagregantes Activadores del canal de potasio	Glucósidos cardiotónicos Inhibidores de la fosfodiesterasa Agonistas del receptor β_1 -adrenérgico Diuréticos Inhibidores de la ECA Nitratos Fármacos vasodilatadores	Bloqueantes del canal de Na^+ (clase I) Antagonistas del receptor β_1 -adrenérgico (clase II) Bloqueantes del canal de K^+ (clase III) Antagonistas del Ca^{2+} (clase IV) Glucósidos cardiotónicos Adenosina

ECA, enzima convertidora de la angiotensina.

Ivabradina y ranolazina

La ivabradina se utiliza como antianginoso en pacientes con ritmo sinusal normal. También se puede utilizar en la insuficiencia cardíaca crónica de leve a grave. Reduce la frecuencia cardíaca porque inhibe la corriente del nódulo sinusal. Se debe monitorizar la frecuencia cardíaca para asegurarse de que el paciente no presenta bradicardia.

Recientemente se ha introducido la ranolazina como complemento a los antianginosos actuales. Reduce indirectamente el calcio intracelular y la fuerza de la contracción, sin afectar a la frecuencia cardíaca.

Circulación

Control del tono vascular

Activación de los receptores α -adrenérgicos

La activación de los receptores α -adrenérgicos (v. [fig. 4.7](#)) causa la contracción del músculo liso vascular mediante la activación de la fosfolipasa C (PLC). El aumento resultante de las concentraciones de inositol trifosfato causa la liberación de calcio desde el retículo endoplásmico, lo que aumenta las concentraciones de calcio. El calcio se une, a continuación, a la calmodulina, activando la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK), produciendo la contracción.

Activación del receptor β_2 -adrenérgico

La activación del receptor β_2 -adrenérgico (v. [fig. 4.7](#)) causa la relajación del músculo liso vascular mediante la activación de la adenilil ciclasa. El aumento resultante de las concentraciones de AMPc activa la proteína cinasa A, que fosforila e inactiva la MLCK.

Activación del receptor M_3

La activación del receptor M_3 provoca la relajación del músculo liso vascular mediante la liberación del factor de relajación derivado del endotelio, que, según se sospecha, es el óxido nítrico (NO) (v. [fig. 4.7](#)). El NO activa la guanilil ciclasa, que aumenta, a su vez, las concentraciones de GMPc y activa la proteína cinasa G. La proteína cinasa G inhibe la contracción al fosforilar las proteínas contráctiles.

Sistema renina-angiotensina

La disminución del volumen plasmático da lugar a la activación del SRA (v. [cap. 5](#)), como se resume en la [figura 4.8](#).

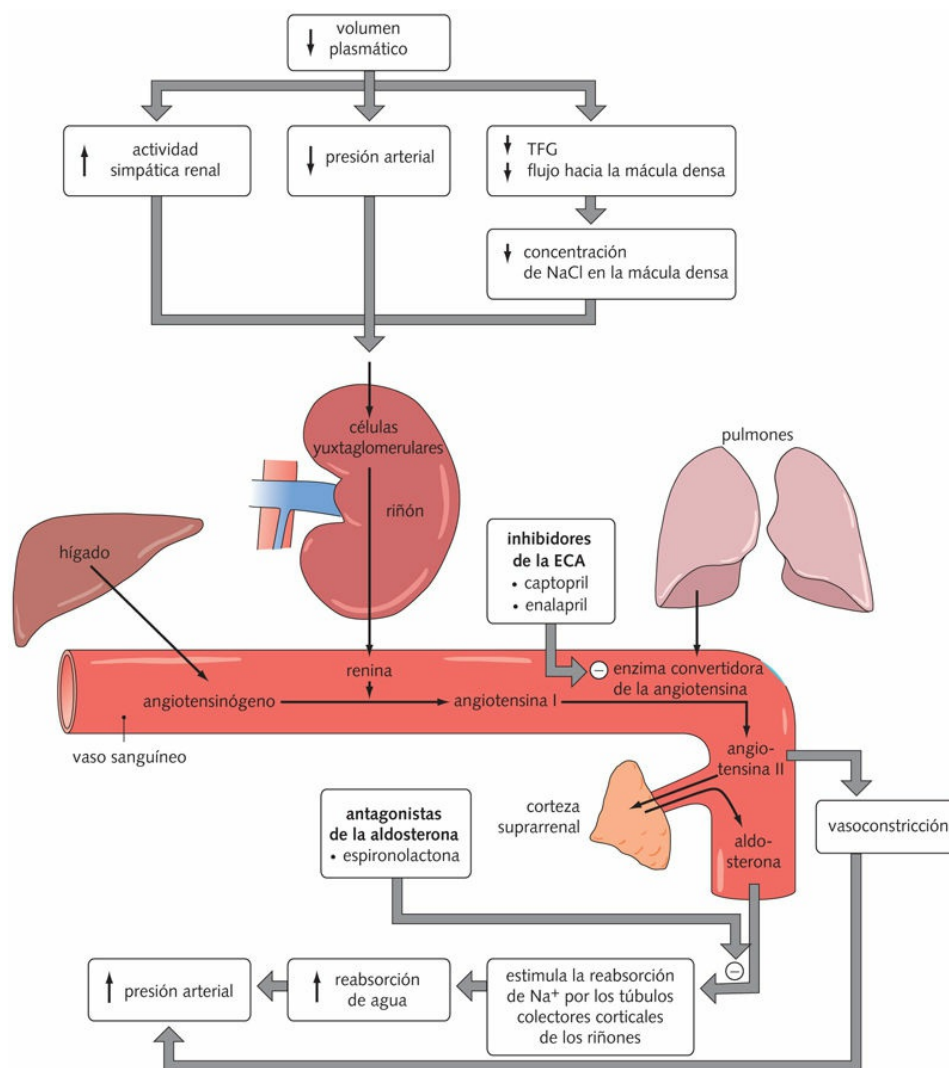


FIG. 4.8 Sistema renina-angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). TFG, tasa de filtración glomerular.

La ECA cataliza la producción de angiotensina II. Los efectos de la angiotensina II son los siguientes:

- Vasoconstricción directa potente.
- Vasoconstricción indirecta al liberar noradrenalina.
- Estimula la secreción de aldosterona.

La ECA también cataliza la inactivación de bradicinina, que es un vasodilatador endógeno.

La aldosterona es un esteroide que induce la síntesis de canales de sodio y de las bombas Na⁺/K⁺ ATPasa en la membrana luminal de los conductos colectores corticales. El resultado es que se reabsorbe una cantidad mayor de sodio y, en consecuencia, de agua, aumentando el volumen sanguíneo y la presión arterial.

Algunas enfermedades renales y la oclusión de la arteria renal provocan la activación del SRA y dan lugar al desarrollo de hipertensión.

Hipertensión

En general, se considera que la presión arterial normal es de 120/80 mmHg (presión sistólica/presión diastólica). La hipertensión se define como una presión arterial diastólica mayor de 90 mmHg o una presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg. La afección puede ser mortal sin tratamiento, ya que aumenta mucho el riesgo de trombosis, ictus e insuficiencia renal.

Tres factores determinan la presión arterial:

- El volumen sanguíneo (volemia).
- El gasto cardíaco.
- La resistencia vascular periférica.

La hipertensión «primaria» o «esencial» supone el 90-95% de todos los casos de hipertensión. No tiene una causa conocida, pero se asocia a los siguientes factores:

- Edad (≥ 40 años).
- Obesidad.
- Inactividad física.
- Tabaquismo y consumo de alcohol.
- Predisposición genética.

La hipertensión secundaria es responsable del 5-10% de los casos de hipertensión restantes. Normalmente, la causa es una de las siguientes:

- Enfermedades renales, que activan el SRA.
- Enfermedades endocrinas, como el feocromocitoma, un tumor de la corteza suprarrenal secretor de esteroides o un tumor de la médula suprarrenal secretor de adrenalina.

Nota clínica

El Sr. Gill es un varón afrocaribeño de 41 años que acude a su médico de familia por presentar cefaleas cada vez más frecuentes. Recientemente, ha tenido también alteraciones de la visión. Su médico anota que fuma unos 15 cigarrillos al día y hace muy poco ejercicio. Se le realizó inmediatamente un análisis de orina con tira reactiva, que puso de manifiesto una proteinuria significativa. En la anamnesis, el Sr. Gill niega antecedentes familiares de diabetes y la prueba de glucemia dio como resultado 4,7 (84,6 mg/dl), dentro de la normalidad. Sin embargo, su presión arterial en reposo era de 210/140 mmHg, lo que representa una elevación muy importante, indicativa de una hipertensión maligna. El fondo de ojo también reveló cambios hipertensivos (lesiones en hilos de plata y exudados algodonosos). Fue

ingresado para su tratamiento inmediato.

Recibió un antagonista del calcio de acción prolongada, amlodipino. Dos días más tarde, se añadió bendroflumetiazida (un diurético del grupo de las tiazidas) al tratamiento. Esas dos clases de fármacos han demostrado ser particularmente eficaces en individuos afrocaribeños con hipertensión, debido a su efecto sobre la sensibilidad a la sal y el aumento de la volemia. También se aconsejó al paciente que dejara de fumar, que siguiera una dieta más saludable con restricción de la sal y que hiciera más ejercicio.

Tratamiento de la hipertensión

A la hora de la prescripción, la elección del fármaco depende normalmente de la edad (mayor o menor de 55 años) y de la raza. En las personas menores de 55 años habitualmente se comienza con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA). En los pacientes mayores de 55 años o de origen africano o caribeño se comienza con un AC (v. las directrices del NICE sobre el tratamiento detallado de la hipertensión). Las ventajas y desventajas de los diferentes antihipertensivos se muestran en la [tabla 4.6](#).

Tabla 4.6

Ventajas e inconvenientes de los fármacos utilizados en la hipertensión respecto a las afecciones asociadas

	Diuréticos	β -bloqueante	Inhibidor de la ECA/antagonista del receptor de angiotensina II	Antagonistas del calcio	α -bloqueante
Diabetes	Cuidado ^a	Cuidado ^a	Sí	Sí	Sí
Gota	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Dislipidemia	Cuidado ^b	Cuidado ^b	Sí	Sí	Sí
Cardiopatía isquémica	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Insuficiencia cardíaca	Sí	Cuidado ^c	Sí	Cuidado ^d	Sí
Asma	Sí	No	Sí	Sí	Sí
Vasculopatía periférica	Sí	Cuidado	Cuidado ^e	Sí	Sí
Estenosis de la arteria renal	Sí	Cuidado	No	Sí	Sí
Embarazo	Cautela	No en el embarazo avanzado	No	No	Cautela

ECA, enzima convertidora de la angiotensina.

^a Los diuréticos pueden agravar la diabetes, los β -bloqueantes empeoran la intolerancia a la glucosa y enmascaran los síntomas de hipoglucemia.

^b Los diuréticos y los β -bloqueantes alteran el perfil lipídico.

^c Algunos datos indican efectos favorables de algunos β -bloqueantes cuando se usan con cautela en la insuficiencia cardíaca.

^d El verapamilo y el diltiazem pueden empeorar la insuficiencia cardíaca, mientras que el amlodipino parece ser seguro.

^e Los pacientes con vasculopatía periférica pueden tener también estenosis de la arteria renal; por tanto, es necesario usar los inhibidores de la ECA con precaución.

Reproducida de Kumar y Clark, *Clinical Medicine*, 4th ed. WB Saunders 1998.

Vasodilatadores

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El captopril, el enalapril, el lisinopril y el ramipril son ejemplos de inhibidores de la ECA.

Mecanismo de acción. Los inhibidores de la ECA inhiben esta enzima con el descenso consecuente de las concentraciones de angiotensina II y aldosterona (v. [fig. 4.8](#)) y el aumento de las concentraciones de bradicinina. Por tanto, se produce vasodilatación y reducción consecuente de la resistencia periférica, con pocos cambios en la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y disminución de la retención de sodio.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hipertensión, insuficiencia cardíaca y disfunción renal (especialmente en pacientes diabéticos, para enlentecer la progresión de la diabetes y de la nefropatía diabética).

Contraindicaciones. Embarazo, vasculopatía renal, estenosis aórtica.

Efectos adversos. Tos característica (causada por un aumento de las concentraciones de bradicinina), hipotensión, mareos y cefalea, diarrea, calambres musculares e hiperpotasemia.

Notas terapéuticas. La hipotensión con la primera dosis es relativamente frecuente, por lo que lo ideal sería administrar esa primera dosis inmediatamente antes de acostarse.

Interacción medicamentosa



Inhibidores de la ECA + antiinflamatorios no esteroideos (AINE) = hipotensión

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

El losartán y el valsartán son ejemplos de antagonistas del receptor de la angiotensina II.

Mecanismo de acción. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II inhiben el receptor (v. [fig. 4.7](#)) provocando vasodilatación, con la reducción consecuente de la resistencia periférica.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hipertensión.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna. Se recomienda precaución en la estenosis de la arteria renal y la estenosis aórtica.

Efectos adversos. Tos (menos frecuente que con los inhibidores de la ECA), hipotensión ortostática, mareos, cefalea y cansancio, hiperpotasemia y exantema.

Antagonistas del calcio

El nifedipino tiene un efecto mayor en el tono vascular que el diltiazem o el verapamilo, que son más cardiosselectivos (v. [fig. 4.7](#)).

Antagonistas del receptor α_1 -adrenérgico

La prazosina y la doxazosina son ejemplos de antagonistas del receptor adrenérgico α_1 .

Mecanismo de acción. Los antagonistas del receptor adrenérgico α_1 inhiben la vasoconstricción mediada por el receptor adrenérgico α_1 , reduciendo la resistencia periférica y la presión venosa (v. [fig. 4.7](#)). También reducen las concentraciones plasmáticas del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las concentraciones de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las concentraciones de triglicéridos, y aumentan las concentraciones del colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), reduciendo el riesgo de arteriopatía coronaria.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hipertensión (especialmente en pacientes con ICC), hiperplasia prostática (descenso de la resistencia en la vejiga urinaria y la próstata) y arteriopatía coronaria.

Contraindicaciones. La prazosina no debe administrarse a personas con ICC debida a estenosis aórtica.

Efectos adversos. Hipotensión postural, mareos, cefalea y cansancio, debilidad, palpitaciones y náuseas.

Hidralazina

La hidralazina es un fármaco de segunda o tercera línea para el tratamiento de la hipertensión leve o moderada.

Mecanismo de acción. Los efectos de la hidralazina no se conocen con detalle, aunque parece que interfiere con la acción del inositol trifosfato en el músculo liso vascular, reduciendo, así, la resistencia periférica y la presión arterial (v. [fig. 4.7](#)).

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Hipertensión moderada o intensa. También se utiliza junto con β -bloqueantes y tiazidas en urgencias hipertensivas y en mujeres gestantes hipertensas.

Contraindicaciones. Lupus eritematoso sistémico y taquicardia grave.

Efectos adversos. Taquicardia, retención de líquidos, náuseas y vómitos, y cefalea.

Minoxidil

Debido a sus efectos adversos, el minoxidil es el último recurso en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión

Mecanismo de acción. El minoxidil activa los canales de potasio sensibles a ATP en el músculo liso vascular, provocando la hiperpolarización de la membrana celular y reduciendo, en consecuencia, la entrada de calcio a través de los canales de tipo L (v. [fig. 4.7](#)). El efecto global es la inhibición de la contracción del músculo liso y la consecuente vasodilatación.

Vía de administración. Oral para la hipertensión. Tópica para la alopecia.

Indicaciones. Hipertensión grave, alopecia.

Contraindicaciones. Feocromocitoma, porfiria.

Efectos adversos. Hirsutismo (lo que limita su uso en las mujeres), retención de sodio y agua, taquicardia y cardiotoxicidad.

Nitroprusiato sódico

Mecanismo de acción. El nitroprusiato sódico es un profármaco que se descompone espontáneamente en NO dentro de las células musculares lisas. El NO activa la guanilil ciclasa, aumentando así las concentraciones intracelulares de GMPc y produciendo vasodilatación (v. [fig. 4.7](#)).

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. El nitroprusiato sódico se administra en las crisis hipertensivas, así como para producir hipotensión controlada en cirugía, y en la insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones. El nitroprusiato sódico no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave, déficit de vitamina B₁₂ o atrofia óptica de Leber.

Efectos adversos. Cefalea y mareos, náuseas, dolor abdominal, palpitaciones y molestias retroesternales.

Notas terapéuticas. El nitroprusiato sódico se degrada en el organismo, formando tiocianato, que tiene una semivida de solo unos minutos. No obstante, la exposición prolongada a nitroprusiato y tiocianato puede provocar intoxicación por tiocianato (debilidad, náuseas e inhibición de la función tiroidea).

Apuntes y sugerencias



Los efectos adversos más frecuentes de los fármacos vasodilatadores son hipotensión y cefalea, ambos consecuencia directa de la disminución de la resistencia vascular periférica.

Diuréticos

Las principales clases de diuréticos que se utilizan en la hipertensión son:

- Tiazidas.
- Diuréticos del asa.
- Diuréticos ahorradores de potasio.

Véase el [capítulo 5](#) para más detalles sobre cada uno de estos fármacos.

Mecanismo de acción

La acción antihipertensiva de los diuréticos no parece guardar relación con su actividad diurética: los diuréticos del asa son diuréticos potentes, pero solo antihipertensivos moderados, mientras que las tiazidas son diuréticos moderados, pero antihipertensivos potentes.

Recientemente, se ha sugerido que los efectos antihipertensivos de los diuréticos (especialmente, de las tiazidas) no se deben necesariamente a su efecto diurético, sino a la activación de los canales de potasio regulados por ATP en las arteriolas de resistencia, con un mecanismo de acción similar al del nicorandil y el minoxidil, lo que causa la hiperpolarización y, por tanto, la inhibición de la entrada de calcio en el músculo liso vascular con la vasodilatación y el descenso de la resistencia vascular periférica consecuentes (v. [fig. 4.7](#)).

Fármacos antihipertensivos de acción central

La clonidina, la metildopa y la moxonidina son ejemplos de fármacos antihipertensivos de acción central. Se consideran fármacos de segunda o tercera línea para el tratamiento de la hipertensión.

Mecanismo de acción. Los fármacos antihipertensivos de acción central son agonistas del receptor α_2 -adrenérgico. La activación de los receptores α_2 -adrenérgicos presinápticos inhibe la liberación de noradrenalina y, por tanto, se produce vasodilatación. La activación de los receptores α_2 -adrenérgicos postsinápticos provoca vasoconstricción, aunque predominan los efectos presinápticos.

Los fármacos antihipertensivos de acción central reducen la actividad del centro vasomotor en el encéfalo, reduciendo la actividad simpática, con la consecuente vasodilatación. También reducen la frecuencia y el gasto cardíacos.

Vía de administración. Oral. La clonidina también se puede administrar mediante perfusión intravenosa.

Indicaciones. Pacientes hipertensos, cuando los fármacos antihipertensivos de primera línea son ineficaces o están contraindicados. La metildopa es segura para la hipertensión en el embarazo, en pacientes asmáticos y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Contraindicaciones. La metildopa no debe administrarse a personas con depresión, hepatopatía o feocromocitoma.

Efectos adversos. Sequedad de boca, sedación, hipotensión ortostática, disfunción sexual masculina y galactorrea. La metildopa puede provocar una

lesión hepática parenquimatosa difusa, fiebre y, en pocas ocasiones, anemia hemolítica. La clonidina puede causar una crisis hipertensiva por abstinencia al suspender el tratamiento.

Feocromocitoma

El feocromocitoma es un tumor endocrino poco frecuente que se ubica habitualmente en las glándulas suprarrenales. Estos tumores pueden secretar adrenalina y diversas moléculas intermedias que se producen en su biosíntesis. Estos compuestos vasoactivos provocan los signos y síntomas clínicos de los feocromocitomas, que consisten en rubor facial, sudoración, dificultad respiratoria, ansiedad, taquicardia e hipertensión paroxística.

El tratamiento médico de la hipertensión inducida por el feocromocitoma se basa en la fenoxibenzamina, que tiene un potente efecto antagonista de los receptores α -adrenérgicos. El bloqueo de estos receptores reduce la resistencia vascular periférica y baja la presión arterial. El uso de antagonistas de los receptores β -adrenérgicos es peligroso, ya que los simpaticomiméticos secretados por el tumor actúan sin oposición sobre los receptores α -adrenérgicos, aumentando tanto la resistencia vascular periférica como la presión arterial.

Fenoxibenzamina

Mecanismo de acción. La fenoxibenzamina es antagonista de los receptores α -adrenérgicos en el músculo liso vascular, provocando vasodilatación.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Episodios hipertensivos del feocromocitoma.

Contraindicaciones. Antecedentes de accidentes cerebrovasculares, postinfarto de miocardio.

Efectos adversos. Hipotensión postural, taquicardia y congestión nasal.

Notas terapéuticas. La fentolamina es otro antagonista potente de los receptores α -adrenérgicos que puede utilizarse en el feocromocitoma, si bien su semivida es mucho más corta, y se utiliza antes y durante la extirpación quirúrgica de tumores.

Vasoconstrictores y tratamiento del shock

Shock

El shock es un estado de colapso circulatorio que se caracteriza por una presión arterial que es incapaz de mantener una perfusión tisular y una liberación de oxígeno adecuadas. El shock es una situación potencialmente mortal.

El organismo responde de una forma inadecuada al shock, liberando mediadores como histamina, prostaglandinas, bradicinina y serotonina, que dilatan los capilares y aumentan su permeabilidad. De esta forma, se reducen

aún más la presión arterial y el gasto cardíaco.

Los signos del shock son los siguientes:

- Presión arterial muy baja.
- Pulso rápido y débil.
- Piel pálida, fría y sudorosa.
- Respiración rápida.
- Sequedad de boca.
- Disminución de la diuresis.
- Confusión.

Las causas de shock son las siguientes:

- Hemorragias.
- Quemaduras.
- Deshidratación.
- Vómitos o diarrea intensos.
- Septicemia bacteriana.
- Infarto de miocardio.
- Embolia pulmonar.

Los tipos de shock son los siguientes:

- Hipovolémico: por la reducción del volumen sanguíneo circulante.
- Cardiogénico: por el descenso del gasto cardíaco debido a un «fallo de bomba».
- Séptico: por vasodilatación masiva.
- Anafiláctico: por una reacción alérgica grave en la que se produce la liberación masiva y generalizada de mediadores vasodilatadores, sobre todo histamina.
- Medular: por alteración del control neuronal del tono vascular y el gasto cardíaco.

Tratamiento del shock

En último término, el tratamiento médico del shock depende de su causa subyacente; por ejemplo, si un niño entra en shock debido a una diarrea crónica con vómitos, el tratamiento más adecuado es la reposición de líquidos y electrolitos. Si un adulto tiene una hemorragia significativa, el tratamiento del shock hipovolémico puede requerir varias transfusiones de sangre. Además, en el shock séptico son necesarios antibióticos urgentes y reposición de líquidos.

Los fármacos siguientes son útiles para restaurar la presión arterial y la perfusión tisular, pero, en conjunto, no abordan la causa subyacente de los diversos tipos de shock.

Aminas simpaticomiméticas

Los ejemplos son los siguientes: epinefrina, norepinefrina, fenilefrina y efedrina.

Las aminas simpaticomiméticas elevan la presión arterial a expensas de órganos vitales como los riñones y elevan la resistencia periférica, que ya está alta en los pacientes en shock.

Mecanismo de acción. La epinefrina y la norepinefrina son agonistas de ambos receptores α - y β -adrenérgicos, y la fenilefrina es agonista del receptor α_1 -adrenérgico. La efedrina es un agonista de receptores β -adrenérgicos y provoca la liberación de noradrenalina. Estos fármacos actúan activando los receptores α -adrenérgicos, que, a su vez, activan la PLC, provocando vasoconstricción y el aumento consecuente de la presión arterial, o activando los receptores β -adrenérgicos, que activan, a su vez, la adenilil ciclase, aumentando, a su vez, la frecuencia cardíaca y la contractilidad del corazón, y provocando vasodilatación.

Vía de administración. Parenteral, habitualmente intravenosa.

Indicaciones. Shock, hipotensión aguda y reversión de la hipotensión causada por la anestesia raquídea o epidural. La epinefrina se utiliza en la parada cardíaca y en la anafilaxia.

Contraindicaciones. Las aminas simpaticomiméticas no deben administrarse en el embarazo ni en pacientes hipertensos.

Efectos adversos. Taquicardia, ansiedad, insomnio, arritmias, sequedad de boca y extremidades frías.

Notas terapéuticas. En la parada cardíaca, la epinefrina se utiliza en una concentración de 1 mg/10 ml (1:10.000) por vía intravenosa, mientras que en la anafilaxia se utiliza en una concentración de 1 mg/1 ml (1:1.000) por vía intramuscular.

Dopamina y dobutamina

Mecanismo de acción. La dopamina es un precursor de la noradrenalina. Activa los receptores dopaminérgicos y los receptores α - y β -adrenérgicos. Cuando se administra en perfusión intravenosa, la dopamina actúa en:

- Los receptores dopaminérgicos, provocando vasodilatación en los riñones en dosis bajas.
- Los receptores α_1 -adrenérgicos, provocando vasoconstricción en otras zonas del sistema vascular.
- Los receptores β_1 -adrenérgicos, provocando efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos.

La dobutamina no afecta a los receptores dopaminérgicos, pero es activa en los receptores β_1 -adrenérgicos.

Si la perfusión renal no está alterada, la dobutamina y la dopamina son una forma más adecuada de tratar el shock que los agonistas de receptores α -

adrenérgicos. Esta forma de tratamiento mantiene la perfusión renal e inhibe la activación del SRA.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. ICC (solo en caso de urgencia), shock cardiogénico, shock séptico y shock hipovolémico, miocardiopatía, cirugía cardíaca.

Contraindicaciones. Taquiarritmias. La dopamina está contraindicada en personas con feocromocitoma.

Efectos adversos. Taquicardia e hipertensión. La dopamina causa náuseas y vómitos, e hipotensión.

Notas terapéuticas. Aunque las dosis bajas de dopamina causan vasodilatación, las dosis altas provocan vasoconstricción y pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca.

Vasopresina y desmopresina

La vasopresina (hormona antidiurética; ADH) y la desmopresina son ejemplos de péptidos antidiuréticos.

La vasopresina es un fármaco de acción corta ($t_{1/2} = 10$ min), mientras que la desmopresina tiene una acción más prolongada ($t_{1/2} = 75$ min).

Mecanismo de acción. Los péptidos antidiuréticos activan los receptores V_1 en las células musculares lisas, que estimulan la PLC, causando la contracción celular. También activan los receptores V_2 en las células tubulares de los riñones, que estimulan la adenilil ciclase y aumentan la permeabilidad de esas células frente al agua, reduciendo la excreción de sodio y agua. La vasopresina tiene una afinidad mucho mayor por los receptores V_2 que por los receptores V_1 , mientras que la desmopresina es selectiva para los receptores V_1 .

Vía de administración. Oral, intravenosa e intranasal.

Indicaciones. Diabetes insípida hipofisaria. Los péptidos antidiuréticos ya no se utilizan para el tratamiento del shock, si bien su farmacología es interesante desde el punto de vista teórico, y ofrecen un objetivo potencial para el desarrollo de fármacos futuros.

Contraindicaciones. Vasculopatías y nefritis crónica.

Efectos adversos. Retención de líquidos, náuseas, palidez, calambres abdominales y eructos. Pueden inducir una crisis de angina (debido a una vasoconstricción coronaria).

Corticoides

El uso de los corticoides en el shock séptico sigue siendo motivo de controversia, si bien también se administran por vía intravenosa para el tratamiento del shock anafiláctico como adyuvantes de la epinefrina (v. [cap. 7](#)).

Nota clínica



Clínicamente, es posible distinguir entre varios tipos de shock:

- Hipovolémico: presión venosa yugular (PVY) baja, partes acras de las extremidades frías y húmedas, confusión o intranquilidad.
- Cardiogénico: aumento de la PVY, partes acras de las extremidades frías y húmedas, ansiedad o agitación.
- Séptico: partes acras de las extremidades calientes y sudorosas, pirexia, náuseas.
- Anafiláctico: partes acras de las extremidades calientes, urticaria, tumefacción de cara/boca.
- Medular: antecedentes de traumatismo o anestesia raquídea.

Circulación de lipoproteínas y aterosclerosis

Las lipoproteínas proporcionan un medio de transporte por todo el organismo para los lípidos (colesterol, triglicéridos y fosfolípidos), que son insolubles en la sangre.

Hay cuatro clases de lipoproteínas en función de su tamaño, densidad, los lípidos que contienen y el tipo de proteínas de la superficie (apoproteínas). Estas lipoproteínas son las siguientes:

- HDL.
- LDL.
- VLDL.
- Quilomicrones.

El transporte de los lípidos en la sangre tiene lugar por dos vías, exógena y endógena, que se resumen en la [figura 4.9](#).

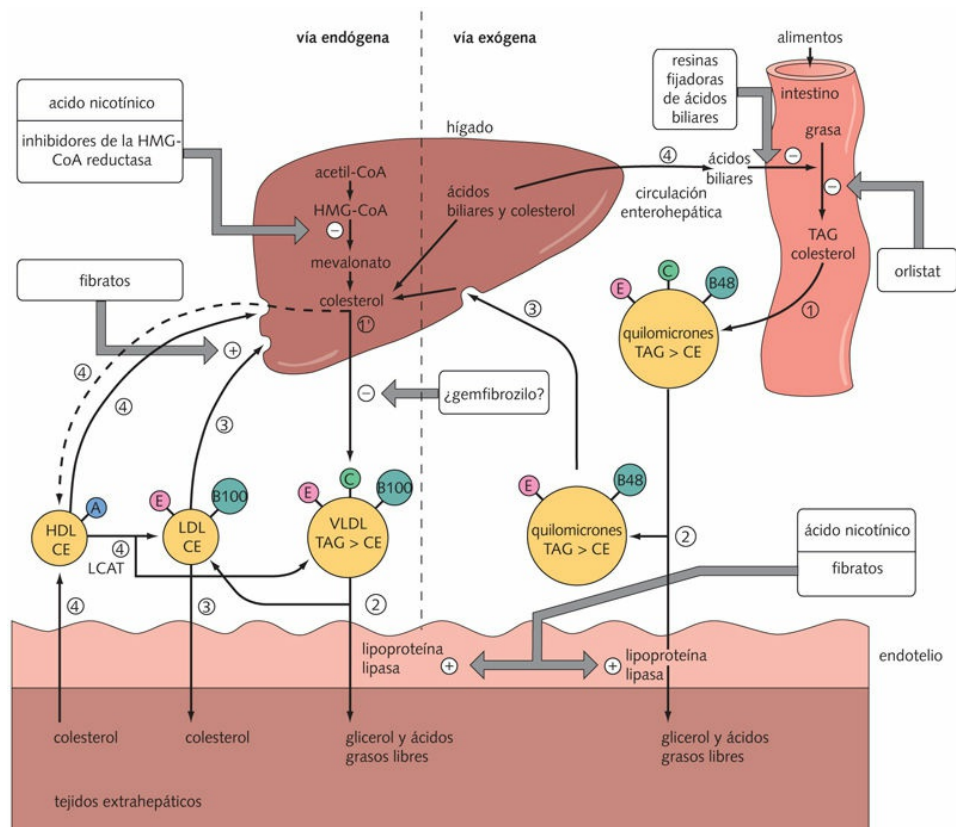


FIG. 4.9 Vías endógenas y exógenas del transporte lipídico. CE, éster de colesterol; HDL, lipoproteína de alta densidad; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LCAT, lecitina-colesterol aciltransferasa; TAG, triacilglicerol; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad; los números se refieren a los pasos de las vías.

En la vía exógena (los números se refieren a los utilizados en la [fig. 4.9](#)):

1. La degradación de los lípidos procedentes de la dieta provoca la formación de quilomicrones.
2. La lipoproteína lipasa (LPL), que se encuentra en el endotelio de los tejidos extrahepáticos, hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones, liberando glicerol y ácidos grasos libres (AGL), que serán utilizados por los tejidos.
3. Los quilomicrones remanentes son captados por el hígado.
4. El hígado secreta colesterol y ácidos biliares en el intestino, utilizando la circulación enterohepática.

En la vía endógena (los números se refieren a los utilizados en la [fig. 4.9](#)):

1. El hígado secreta VLDL, cuyos componentes pueden proceder del medio endógeno o de la dieta.
2. La LPL, que se encuentra en el endotelio de los tejidos extrahepáticos, hidroliza los triglicéridos de las VLDL para liberar glicerol y AGL, que son utilizados por los tejidos, obteniéndose LDL.
3. Las LDL son captadas a continuación por el hígado y los tejidos

extrahepáticos.

4. El hígado secreta HDL hacia el plasma, donde son modificadas por la acción de la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT) y por la captación de colesterol desde los tejidos. La LCAT transfiere los ésteres de colesterol hacia las LDL y VLDL.

Hiperlipidemias

Las hiperlipidemias se caracterizan por una elevación importante de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas.

El colesterol se deposita en varios tejidos:

- En las placas arteriales da lugar a la aterosclerosis, que provoca ataques cardíacos, ictus y vasculopatía periférica.
- En los tendones y la piel da lugar a xantomas.

Primarias

Las hiperlipidemias primarias son genéticas y existen muchos tipos.

Secundarias

Las hiperlipidemias secundarias son consecuencia de otras afecciones, como las siguientes:

- Diabetes.
- Hepatopatías.
- Síndrome nefrótico.
- Insuficiencia renal.
- Alcoholismo.
- Hipotiroidismo.
- Administración de estrógenos.

Tratamiento (fármacos hipolipemiantes)

Las modificaciones de la dieta del paciente pueden reducir por sí solas el colesterol sérico y deberían ser la opción de primera línea en las hiperlipidemias leves o moderadas. Sin embargo, las siguientes clases de fármacos proporcionan el control farmacológico del colesterol del paciente, ya que inhiben tanto su síntesis como su captación desde el intestino.

Inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas)

La atorvastatina, la pravastatina y la simvastatina son ejemplos de inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Esos fármacos reducen el colesterol sanguíneo hasta en un 35% en

algunos pacientes. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden reducir hasta la mitad el riesgo de morir por un episodio coronario. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden reducir el riesgo de muerte por un episodio coronario hasta en casi la mitad.

Mecanismo de acción. Las estatinas inhiben reversiblemente la enzima HMG-CoA reductasa, que cataliza el paso limitante de la síntesis del colesterol. Al disminuir la síntesis de colesterol, aumenta el número de receptores de LDL, con lo que disminuyen las concentraciones de LDL.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hiperlipidemia resistente al control dietético, como prevención primaria y secundaria en pacientes con colesterol sérico mayor de 5,5 mmol/l (212 mg/dl) (el límite varía según las guías clínicas). Tratamiento de la hipercolesterolemia familiar.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna o hepatopatía.

Efectos adversos. Miositis reversible (poco frecuente), estreñimiento o diarrea, dolor abdominal y flatulencia, náuseas y cefalea, cansancio, insomnio y exantemas.

Terapéutica. Habitualmente se prescriben por la noche para reducir la máxima síntesis de colesterol a primera hora de la mañana.

Interacción medicamentosa



Simvastatina + claritromicina = miositis

La simvastatina es metabolizada por la enzima CYP3A4 y el uso simultáneo de medicamentos que inhiben esta enzima (p. ej., el antibiótico claritromicina) puede causar miositis.

Ezetimiba

Inhibidor de la absorción del colesterol, se usa como complemento a la dieta y las estatinas en la hipercolesterolemia.

Mecanismo de acción. Inhibe la absorción del colesterol en el duodeno bloqueando una proteína transportadora, en las microvellosidades de los enterocitos, sin afectar a la absorción de vitaminas liposolubles, triglicéridos y ácidos biliares.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hipercolesterolemia.

Contraindicaciones. Lactancia materna.

Efectos adversos. En general se tolera bien. Diarrea, dolor abdominal, cefalea.

Fibratos

Los fibratos son los siguientes: bezafibrato, ciprofibrato y gemfibrozilo. Se utilizan en el tratamiento de la dislipidemia mixta (elevación de los triglicéridos y el colesterol plasmáticos).

Mecanismo de acción. Los fibratos actúan de varias formas (v. [fig. 4.9](#)):

- Estimulando la lipoproteína lipasa, con lo que reducen el contenido de triglicéridos en las VLDL y los quilomicrones.
- Estimulando el aclaramiento hepático de las LDL, al aumentar la captación hepática de estas lipoproteínas (v. [fig. 4.9](#)).
- Reduciendo las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, LDL y VLDL.

Aumento de la concentración de colesterol en las HDL (excepto el bezafibrato). El gemfibrozilo disminuye la lipólisis y puede reducir la secreción de VLDL.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hiperlipidemia que no responde al control dietético.

Contraindicaciones. Enfermedades de la vesícula biliar, insuficiencia renal o hepática importante, hipoalbuminemia, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos. Síndrome de tipo miositis (especialmente en caso de insuficiencia renal), trastornos digestivos, dermatitis, prurito, exantema y urticaria, impotencia, cefalea, mareos y visión borrosa.

Ácido nicotínico

Los efectos secundarios del ácido nicotínico limitan su uso en el tratamiento de las hiperlipidemias. Este fármaco reduce la incidencia de la arteriopatía coronaria.

Mecanismo de acción. El ácido nicotínico tiene los efectos siguientes (v. [fig. 4.9](#)):

- Inhibe la síntesis de colesterol, con lo que disminuye la producción de VLDL y, por tanto, de LDL.
- Estimula la lipoproteína lipasa, con lo que reduce el contenido de triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones.
- Aumenta el colesterol HDL.
- Aumenta las concentraciones del activador tisular del plasminógeno.
- Disminuye las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hiperlipidemias que no responden a otras medidas.

Contraindicaciones. Embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos. Sofocos, mareos, cefalea, palpitaciones, náuseas y vómitos, y prurito.

Resinas fijadoras de ácidos biliares

La colestiramina y el colestipol disminuyen la tasa de mortalidad por arteriopatía coronaria.

Mecanismo de acción. Las resinas de intercambio aniónico actúan ligando los ácidos biliares en el intestino (v. [fig. 4.9](#)), con lo que se impide su reabsorción

y se favorece la conversión del colesterol en ácidos biliares en el hígado. Con ello, aumenta la actividad de los receptores hepáticos de LDL, aumentando la degradación del colesterol LDL. En consecuencia, se reduce el colesterol LDL en el plasma.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Colesterol elevado significativamente, cuando se debe a una concentración alta de LDL.

La colestiramina también alivia el prurito asociado a la obstrucción biliar primaria y a la cirrosis biliar primaria.

Contraindicaciones. Obstrucción biliar completa.

Efectos adversos. Las resinas fijadoras de ácidos biliares no se absorben y, por tanto, tienen muy pocos efectos secundarios sistémicos. Los efectos secundarios son los siguientes: náuseas y vómitos, estreñimiento, pirosis, dolor abdominal y flatulencia, y agravamiento de la hipertrigliceridemia. Pueden interferir con la absorción de las vitaminas liposolubles y de algunos fármacos.

Notas terapéuticas. Para evitar interferencias con su absorción, no deberán tomarse otros fármacos 1 h antes o 3-4 h después de la administración de colestiramina o colestipol.

Otros fármacos hipolipemiantes

Los aceites de pescado ricos en triglicéridos marinos omega 3 pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave, aunque, en ocasiones, pueden empeorar la hipercolesterolemia. Su papel en la práctica clínica sigue pendiente de evaluación.

Las cutículas de ispágula (*Plantago ovata*) se toman por vía oral y se supone que actúan uniéndose a los ácidos biliares, previniendo su reabsorción, pudiendo ser útiles en pacientes con hipercolesterolemia, pero no con hipertrigliceridemia.

Se ha desarrollado una nueva clase de fármacos reductores del colesterol, dos de los cuales están autorizados en Reino Unido. Son inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) (evolocumab y alirocumab). Actúan sobre la proteína PCSK, haciendo que sea menos eficaz en la degradación de los receptores de LDL. La consecuencia es que hay más receptores activos en la superficie de las células hepáticas y se puede retirar de la sangre más colesterol.

Hemostasia y trombosis

Hemostasia

La hemostasia es la interrupción de una hemorragia procedente de vasos sanguíneos dañados. La sangre se puede acumular en los tejidos si la hemostasia es defectuosa o no se puede cortar la pérdida de sangre, como ocurre en los vasos más grandes. Esta sangre acumulada se denomina hematoma.

En la hemostasia pueden definirse tres etapas:

- Constricción de un vaso sanguíneo (vasoconstricción).
- Formación de un tapón plaquetario.
- Formación de un coágulo.

Vasoconstricción

La primera respuesta cuando un vaso sanguíneo es seccionado es la contracción del músculo liso de sus paredes. Esta contracción está mediada por la liberación de tromboxano A_2 y otras sustancias de las plaquetas.

La vasoconstricción enlentece el flujo de sangre a través del vaso, con lo que reduce la presión intravascular y empuja las superficies opuestas del vaso seccionado para que se junten. En los vasos muy pequeños, la vasoconstricción da lugar al cierre permanente del vaso, pero, en la mayoría de los casos, este mecanismo es insuficiente para el cierre permanente.

Formación del tapón plaquetario

La exposición al colágeno subyacente bajo el endotelio vascular, como sucede durante la lesión de un vaso, permite a las plaquetas adherirse al colágeno uniéndose al factor von Willebrand. Este factor, secretado por las plaquetas y el endotelio, se une al colágeno expuesto. Después, las plaquetas se unen a este complejo.

La liberación de adenosina difosfato (ADP), serotonina, tromboxano A_2 y otras sustancias por las plaquetas hace que estas células se agreguen. La fibrina las mantiene unidas. La síntesis y liberación de prostaciclina por el endotelio intacto inhiben la agregación de las plaquetas, limitando el crecimiento del tapón plaquetario.

Las células endoteliales intactas también producen NO, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

Formación del coágulo

La coagulación sanguínea es la conversión de la sangre líquida en un gel sólido, que se conoce como coágulo.

- Un coágulo consta de una red de fibrina dentro de la cual las células sanguíneas quedan atrapadas.
- Actúa reforzando el tapón plaquetario.

La fibrina se forma a partir de su precursor, el fibrinógeno, mediante la acción de una enzima llamada trombina. La formación de trombina se produce a través de dos vías distintas, las vías intrínseca y extrínseca, que, juntas, se conocen como la cascada de la coagulación. Ambas vías implican la conversión de factores inactivos en enzimas activas, que después catalizan la conversión de otros factores en enzimas (v. [fig. 4.9](#)). El hígado es importante en la coagulación, ya que es el lugar donde se producen muchos de los factores de coagulación. También produce las sales biliares requeridas para la absorción de vitamina K, que el hígado necesita para producir protrombina y factores de coagulación VII, IX y X.

La vía extrínseca recibe esta denominación porque el componente necesario para iniciarla se encuentra fuera de la sangre. El factor tisular se une al factor VII, al exponer la sangre a las células subendoteliales, y lo convierte a su forma activa, el factor VIIa. A continuación, esta enzima cataliza la activación de los factores X y IX.

La vía intrínseca recibe esta denominación porque sus componentes se encuentran dentro de la sangre. Se fusiona con la vía extrínseca en el paso anterior a la activación de la trombina.

La trombina formada estimula la activación de los factores XI, VIII y V, y, por tanto, actúa como una forma de retroalimentación positiva.

Se enumeran tres anticoagulantes endógenos que limitan el grado de formación del coágulo:

- El inhibidor de la vía del factor tisular, que se une al complejo factor tisular-VIIa e inhibe sus acciones.
- La proteína C, que se activa por la trombina e inactiva los factores VII y V.
- La antitrombina III, que se activa por la heparina e inactiva la trombina y otros factores.

Apuntes y sugerencias



El hígado es importante en la coagulación, ya que es el lugar donde se sintetizan muchos de los factores de coagulación.

También produce las sales biliares requeridas para la absorción de vitamina K, que el hígado necesita para producir protrombina, y los factores de coagulación VII, IX y X.

Fibrinólisis

El sistema fibrinolítico o trombolítico actúa disolviendo un coágulo cuando la

reparación del vaso está en marcha.

La plasmina digiere la fibrina. Se forma a partir del plasminógeno gracias a la acción de los activadores del plasminógeno, cuyo mejor ejemplo es el activador tisular del plasminógeno (tPA).

Trombosis

La trombosis es la formación patológica de un coágulo que se conoce como trombo, que puede causar la oclusión dentro de los vasos sanguíneos o del corazón y provocar la muerte. La trombosis puede producir:

- Oclusión arterial: que puede provocar infarto de miocardio, ictus e isquemia periférica.
- Oclusión venosa: que puede provocar trombosis venosa profunda y embolia de pulmón.

Comunicación



El Sr. Patel, un varón de 50 años con un índice de masa corporal de 31, acudió a urgencias con dolor torácico opresivo, sensación de falta de aire y sudoración. Es fumador desde hace mucho tiempo, con un consumo de 60 paquetes/año, y su hermano pequeño falleció recientemente por un ictus asociado a una vasculopatía importante. En el ECG se demostró la elevación del segmento ST, lo cual, combinado con los antecedentes, sugiere claramente infarto de miocardio.

El paciente recibió oxígeno, ácido acetilsalicílico (un fármaco antitrombótico) para prevenir la progresión de la agregación plaquetaria, morfina para aliviar el dolor y un vasodilatador antiisquémico (trinitrato de glicerilo) en forma de aerosol. Para prevenir la lesión isquémica irreversible después de este episodio de trombosis coronaria es esencial abrir rápidamente la arteria ocluida con una combinación de ticagrelor (antiagregante plaquetario) y fondaparinux (HBPM). Después, se le llevó directamente a la unidad de cateterismo cardíaco para una intervención de reperfusión primaria. Posteriormente, se le dio de alta domiciliaria con fármacos para la prevención secundaria, como un antagonista de los receptores β -adrenérgicos, una estatina, un inhibidor de la ECA y un antiagregante plaquetario.

Los trombos arteriales se forman por una lesión que, a su vez, es consecuencia de una patología subyacente en la pared arterial, como la aterosclerosis.

Los trombos venosos y auriculares tienden a formarse como consecuencia de una estasis sanguínea, permitiendo la acumulación de plaquetas y fibrina. Las personas con hipercoagulabilidad son particularmente susceptibles, debido a la ausencia de uno o más anticoagulantes endógenos.

Los trombos arteriales están formados principalmente por plaquetas,

mientras que los trombos venosos están formados principalmente por fibrina.

Tratamiento de la trombosis

Anticoagulantes

Antagonistas de la vitamina K

La warfarina y la fenindiona son ejemplos de antagonistas de la vitamina K.

Mecanismo de acción. Los antagonistas de la vitamina K bloquean la reducción del epóxido de vitamina K, que es necesario para su acción como cofactor en la síntesis de los factores II, VII, IX y X (figs. 4.10 y 4.11). El inicio de acción de los antagonistas de la vitamina K tarda varias horas, debido al tiempo que se necesita para que se degraden los factores que ya han sido carboxilados ($t_{1/2}$: VII = 6 h; IX = 24 h; X = 40 h; II = 60 h).

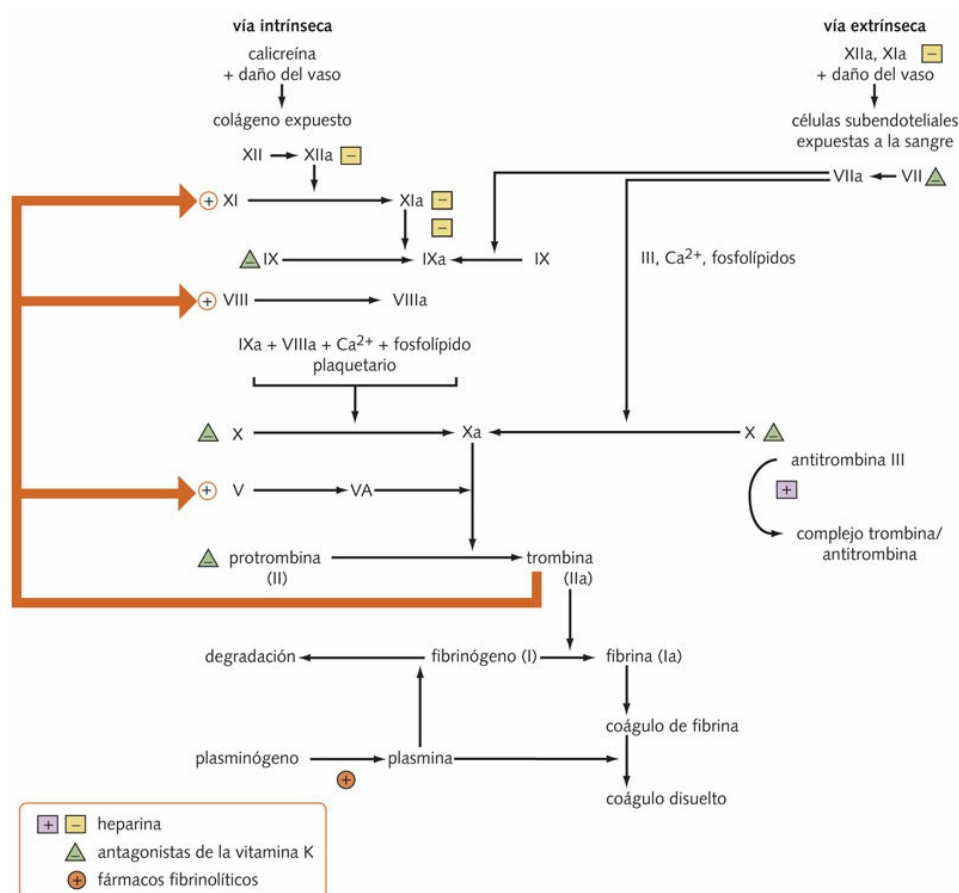


FIG. 4.10 Efectos de la heparina, la vitamina K y los fibrinolíticos en la cascada de la coagulación. Factor III, tromboplastina o factor tisular.

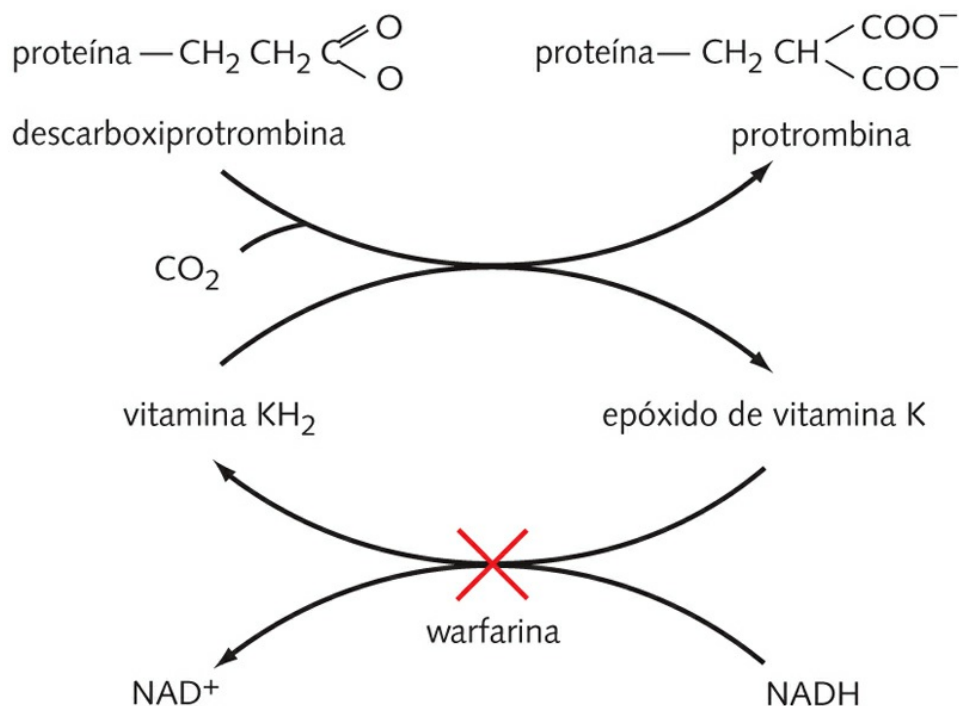


FIG. 4.11 Función de la vitamina K en la formación de la protrombina. La warfarina inhibe la reducción del epóxido de vitamina K. *NAD*, dinucleótido de nicotinamida y adenina.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón, profilaxis de la embolización en la FA y la cardiopatía reumática, y en pacientes con prótesis valvulares.

Contraindicaciones. Trombosis cerebral, oclusión arterial periférica, úlceras pépticas, hipertensión y embarazo.

Efectos adversos. Hemorragias.

Notas terapéuticas. La warfarina puede plantear desafíos terapéuticos; una dosificación insuficiente puede incrementar el riesgo de trombosis, mientras que la sobredosificación puede causar hemorragia. Por tanto, cuando se administran antagonistas de la vitamina K hacen falta análisis de sangre frecuentes para individualizar la dosis, por lo que son fármacos incómodos, además de tener un margen de seguridad bajo. Por otro lado, muchos medicamentos (y algunos alimentos) potencian o reducen el efecto de la warfarina.

Interacción medicamentosa



Los pacientes tratados con warfarina a los que se prescribe simultáneamente un antibiótico (p. ej., ciprofloxacino o metronidazol) tienen mayor riesgo de hemorragia, porque los antibióticos inhiben el metabolismo hepático del fármaco y se potencian sus efectos. De manera similar, los pacientes que reciben simultáneamente AINE (que inhiben la función plaquetaria) también tienen riesgo de hemorragia.

Anticoagulantes orales directos

Estos fármacos, introducidos recientemente, pueden llegar a sustituir a la warfarina. Se pueden utilizar para prevenir la tromboembolia venosa después de la sustitución de cadera o de rodilla. Están autorizados en pacientes con FA como profilaxis del ictus.

Dabigatrán

Inhibidor directo de la trombina, se administra por vía oral.

Rivaroxabán y apixabán

Inhibidores directos del factor Xa, se toman por vía oral.

No es necesario monitorizar estos fármacos. La hemorragia es el efecto adverso más frecuente.

Heparina no fraccionada y heparinas de bajo peso molecular

Mecanismo de acción. La heparina no fraccionada activa la antitrombina III, que limita la coagulación sanguínea al inactivar la trombina y el factor Xa. Las HBPM (p. ej., enoxaparina, dalteparina, fondaparinux) son simplemente fragmentos de heparina no fraccionada que presentan una actividad muy similar a esta, pero que únicamente incrementan la acción de la antitrombina III sobre el factor Xa y no su acción sobre la trombina. Las HBPM tienen una acción más prolongada y se utilizan más que la heparina, ya que su posología es más predecible y por ello no precisan monitorización.

Vía de administración. Las HBPM se administran por vía subcutánea (una vez al día).

La heparina no fraccionada se administra cada 12 horas por vía subcutánea o mediante perfusión intravenosa.

Indicaciones. Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón, profilaxis en el postoperatorio, de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón en pacientes de alto riesgo, e infarto de miocardio.

Contraindicaciones. La heparina no debe administrarse a pacientes con hemofilia, trombocitopenia o úlceras pépticas.

Efectos adversos. Hemorragia (que se trata suspendiendo el tratamiento o administrando un antagonista de la heparina, como el sulfato de protamina), necrosis de la piel, trombocitopenia y reacciones de hipersensibilidad, hiperpotasemia.

Régimen terapéutico. La heparina no fraccionada se reserva a los pacientes con insuficiencia renal, en los que las HBPM están contraindicadas, y en situaciones de urgencia porque su acción es inmediata.

Hirudinas

Mecanismo de acción. Proceden de las sanguijuelas. La hirudina o, mejor, sus derivados recombinantes, la bivalirudina, la desirudina y la lepirudina, son inhibidores directos de la trombina.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. La desirudina se utiliza en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II (inmunitaria) y para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes que se someten a artroplastias de cadera y rodilla.

La lepirudina se utiliza en la enfermedad tromboembólica en pacientes con TIH de tipo II (inmunitaria).

La bivalirudina se utiliza combinada con antiagregantes plaquetarios en pacientes sometidos a cirugía de arterias coronarias.

Contraindicaciones. Hemorragia activa, insuficiencia hepática o renal.

Efectos adversos. Hemorragia y reacciones de hipersensibilidad.

Antiagregantes plaquetarios

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico procede originalmente del sauce.

Mecanismo de acción. El ácido acetilsalicílico bloquea la síntesis de tromboxano A₂ a partir del ácido araquidónico en las plaquetas, acetilando, y por tanto inhibiendo, la enzima ciclooxigenasa 1. El tromboxano A₂ estimula la PLC, aumentando las concentraciones de calcio y provocando la agregación plaquetaria. El ácido acetilsalicílico también bloquea la síntesis de prostaciclina a partir de las células endoteliales, con lo que se inhibe la agregación plaquetaria. Sin embargo, este efecto es de corta duración, porque las células endoteliales, a diferencia de las plaquetas, pueden sintetizar ciclooxigenasa nueva ([fig. 4.12](#)).

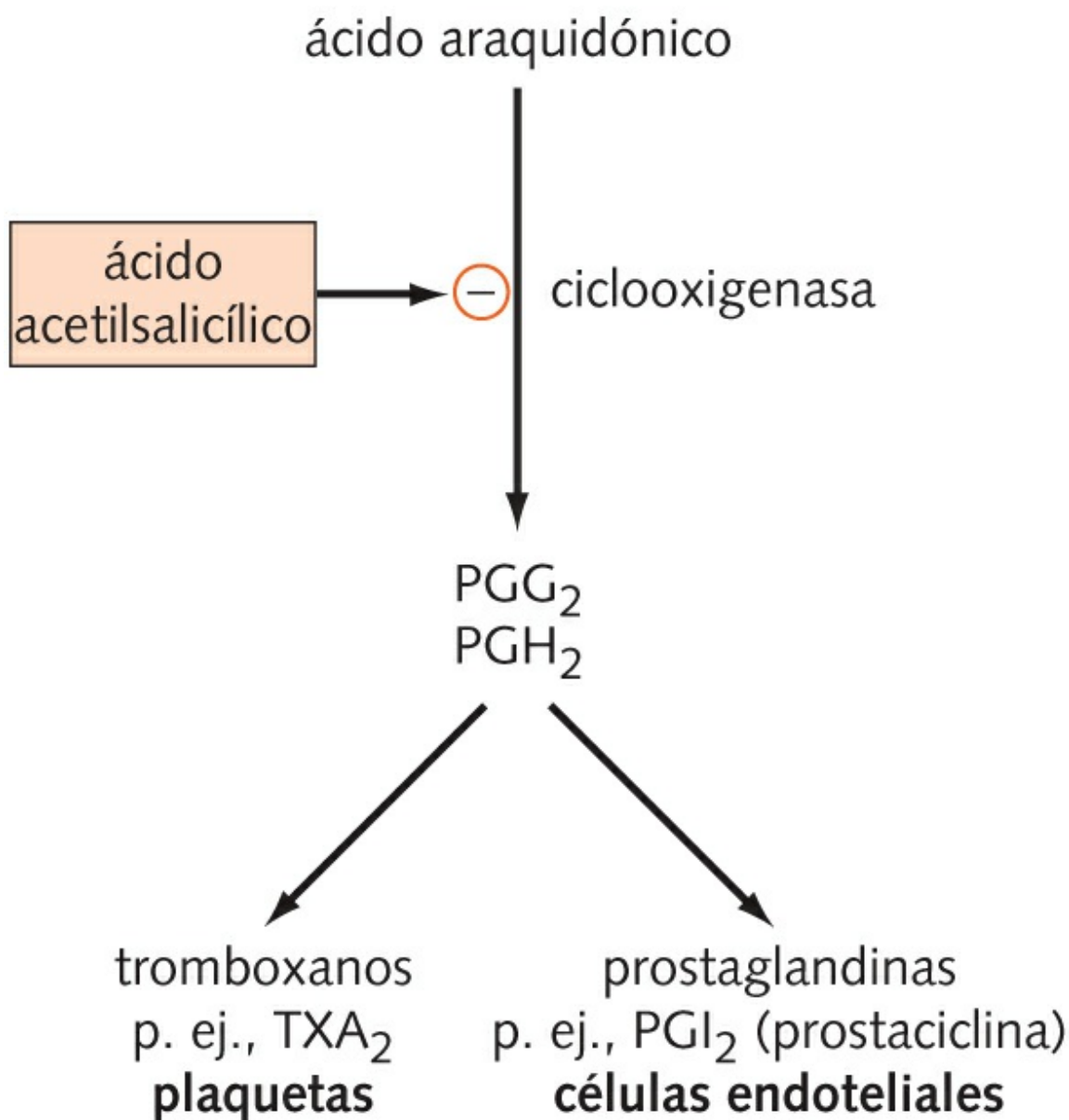


FIG. 4.12 Inhibición de la ciclooxygenasa por el ácido acetilsalicílico, reduciendo la formación de tromboxano y prostaciclina. *PG*, prostaglandina; *PGI₂*, prostaciclina; *TXA₂*, tromboxano A₂.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Prevención y tratamiento del infarto de miocardio y del ictus isquémico. El ácido acetilsalicílico también se utiliza como analgésico y como antiinflamatorio (v. [cap. 1](#)).

Contraindicaciones. Niños menores de 12 años (riesgo del síndrome de Reye), lactancia materna, hemofilia, úlceras pépticas o reacciones de hipersensibilidad conocidas.

Efectos adversos. Broncoespasmo y hemorragias digestivas.

Dipiridamol

Mecanismo de acción. El dipiridamol inhibe la enzima fosfodiesterasa, que hidroliza el AMPc. El aumento de las concentraciones de AMPc disminuye

las concentraciones de calcio e inhibe la agregación plaquetaria.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Profilaxis del ictus en pacientes con accidentes isquémicos transitorios (especialmente si se administra con ácido acetilsalicílico).

Efectos adversos. Hipotensión, náuseas, diarrea y cefalea.

Inhibidores de la adenosina difosfato

Pertenecen a este grupo clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

Mecanismo de acción. La ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel inhiben la agregación plaquetaria inducida por ADP mediante la inhibición irreversible de los receptores P2Y. El ticagrelor es un inhibidor no competitivo reversible de los receptores P2Y.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Prevención secundaria de los accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares.

Efectos adversos. Hemorragia, molestias abdominales, náuseas y vómitos.

Notas terapéuticas. Si el paciente es realmente alérgico al ácido acetilsalicílico, puede usarse el clopidogrel en su lugar.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

Actualmente, el abciximab es el fármaco principal de esta clase.

Mecanismo de acción. El abciximab es un fragmento de anticuerpo dirigido contra el receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) de las plaquetas. La unión e inactivación de este receptor GPIIb/IIIa impide la agregación plaquetaria.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas; prevención del infarto de miocardio a corto plazo en pacientes con angina inestable.

Contraindicaciones. Hemorragia activa.

Efectos adversos. Hemorragia, náuseas, vómitos e hipotensión.

Notas terapéuticas. El tirofiban y la eptifibatida (fragmentos peptídicos) también actúan inhibiendo el receptor GPIIb/IIIa. Al ser péptidos, estos fármacos son potencialmente antigénicos y solo deberían usarse una vez.

Fibrinolíticos

Estreptocinasa

Mecanismo de acción. La estreptocinasa forma un complejo con el plasminógeno, activándolo al convertirlo en plasmina, una enzima fibrinolítica.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Trombosis venosa potencialmente mortal, embolia de pulmón, tromboembolia arterial, infarto agudo de miocardio.

Contraindicaciones. Hemorragia reciente, traumatismo, cirugía, diátesis hemorrágica, disección aórtica, coma y antecedentes de enfermedad cerebrovascular.

Efectos adversos. Náuseas y vómitos, hemorragia.

Régimen terapéutico. La estreptocinasa se utiliza a menudo junto con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. La preferencia clínica es utilizar fibrinolíticos con un inicio de acción más rápido, como el activador tisular del plasminógeno. Además, la estreptocinasa deriva del estreptococo hemolítico y, por tanto, es antigénica. Su administración repetida podría provocar una reacción de tipo anafiláctico. Si fuera necesario repetir el tratamiento fibrinolítico, se deberá utilizar un activador tisular del plasminógeno que no sea antigénico.

Activadores tisulares del plasminógeno

La alteplasa y la reteplasa son ejemplos de tPA.

Mecanismo de acción. Los tPA son activadores del plasminógeno de tipo tisular.

Vía de administración. Intravenosa

Indicaciones. Embolia pulmonar potencialmente mortal, ictus trombótico agudo en las 4 primeras horas en pacientes seleccionados y derivaciones arteriovenosas trombadas.

Contraindicaciones. Las mismas que para la estreptocinasa.

Efectos adversos. Náuseas y vómitos, hemorragia.

Nota clínica



Aunque la administración de un fibrinolítico podría mejorar la esperanza de vida de un paciente que tiene un ictus trombótico agudo, también podría ocasionar efectos muy graves. Los criterios para administrar fibrinolíticos son muy restrictivos y debes conocerlos.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos hereditarios son poco frecuentes. La hemofilia es un trastorno genético en el que se producen hemorragias excesivas debido a la ausencia de factor VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B). La enfermedad de von Willebrand se caracteriza por la formación anómala de hematomas (equimosis) y hemorragia de las mucosas.

Los trastornos hemorrágicos adquiridos pueden deberse a una hepatopatía, a la carencia de vitamina K o a fármacos anticoagulantes. Se recomienda cautela al utilizar los fármacos mencionados anteriormente en pacientes con enfermedades tromboembólicas.

Tratamiento de los trastornos hemorrágicos

Vitamina K (fitomenadiona)

Mecanismo de acción. La vitamina K es necesaria para la γ -carboxilación postranscripcional de los residuos de ácido glutámico de la protrombina (factor II) y de los factores de coagulación VII, IX y X por el hígado (v. [fig. 4.11](#)). La vitamina K también es necesaria para la calcificación normal del hueso.

Vía de administración. Oral, intramuscular e intravenosa.

Indicaciones. La vitamina K se utiliza como antídoto de los efectos de los antagonistas de la vitamina K y en pacientes con obstrucción biliar o hepatopatías, en los que la carencia de vitamina K puede ser un problema. También se utiliza después del tratamiento prolongado con antibióticos que inhiben la formación de vitamina K por las bacterias intestinales y como profilaxis frente a la enfermedad hemorrágica en el recién nacido.

Efectos adversos. Anemia hemolítica e hiperbilirrubinemia en el recién nacido.

Protamina

Mecanismo de acción. La protamina es una proteína intensamente básica, que forma un complejo inactivo con la heparina y que, como tal, se usa en pacientes en los que el tratamiento con heparina ha provocado una hemorragia. Las dosis altas de protamina parecen tener efectos anticoagulantes mediante un mecanismo desconocido.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Hemorragia secundaria a la heparinización.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, rubefacción e hipotensión.

Factores de coagulación

La carencia de factores de coagulación puede reponerse mediante la administración de plasma fresco. Los factores VIII y IX se comercializan como concentrados liofilizados.

Mecanismo de acción. Todos los factores de coagulación son necesarios para la coagulación normal de la sangre.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Hemofilia; como antídoto de los efectos de los anticoagulantes orales.

Efectos adversos. Reacciones alérgicas, incluyendo fiebre y escalofríos.

Desmopresina

La desmopresina es un análogo sintético de la vasopresina.

Mecanismo de acción. La desmopresina provoca la liberación del factor VIII. También se utiliza en la diabetes insípida, ya que posee efectos antidiuréticos.

Vía de administración. Parenteral.

Indicaciones. La desmopresina se administra como tratamiento del déficit leve del factor VIII y también en el tratamiento de la diabetes insípida.

Efectos adversos. Retención de líquidos, hiponatremia y cefalea, náuseas y vómitos.

Ácido tranexámico

Mecanismo de acción. El ácido tranexámico es antifibrinolítico, inhibe la activación del plasminógeno y, por tanto, previene la fibrinólisis.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. El ácido tranexámico se utiliza para el tratamiento de la hemorragia (p. ej., digestiva o por traumatismo). También se puede utilizar en pacientes con riesgo de hemorragia (p. ej., hemofilia, menorragia y extracción dental).

Contraindicaciones. Enfermedad tromboembólica.

Efectos adversos. Náuseas y vómitos, diarrea. Los episodios tromboembólicos son poco frecuentes.

Aprotinina

Mecanismo de acción. La aprotinina inhibe las enzimas proteolíticas plasmina y calicreína, inhibiendo, por tanto, la fibrinólisis.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. La aprotinina se utiliza cuando hay riesgo de pérdida de sangre después de una cirugía cardíaca abierta y para tratar la hiperplasminemia.

Efectos adversos. Alergia y tromboflebitis localizada.

Etamsilato

Mecanismo de acción. El etamsilato corrige la adhesividad plaquetaria anómala.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. El etamsilato se utiliza para reducir la hemorragia capilar y la hemorragia periventricular en los recién nacidos prematuros.

Contraindicaciones. Porfiria.

Efectos adversos. Náuseas, cefalea y erupciones cutáneas.

Reposición de sangre y de líquidos

Anemia

La anemia es un problema frecuente en todo el mundo. En los jóvenes, habitualmente se debe a carencias nutricionales (vitamina B₁₂, folato y hierro); en las mujeres fértiles, la hemorragia menstrual es responsable en la mayoría de los casos, y en el anciano las causas más frecuentes son el cáncer y la insuficiencia renal.

Hierro

El sulfato ferroso, el fumarato ferroso y el gluconato ferroso son los preparados de sales de hierro más utilizados.

Mecanismo de acción. El suplemento de hierro en la dieta aumenta la concentración de hierro en suero y en los depósitos del hígado y hueso. Una concentración adecuada de hierro es necesaria para la eritropoyesis normal, así como para la síntesis de muchas proteínas que contienen hierro.

Vía de administración. Oral o intravenosa como tratamiento de segunda línea.

Indicaciones. Anemia ferropénica.

Contraindicaciones. Se recomienda cautela en el embarazo.

Efectos adversos. Irritación gastrointestinal, náuseas, dolor epigástrico, alteración del hábito intestinal.

Notas terapéuticas. La sobredosis o una sobrecarga crónica de hierro pueden ser nocivas y causar hemocromatosis. El fármaco quelante del hierro deferoxamina puede administrarse por vía parenteral, lo que permite la excreción del hierro a través de la orina.

Vitamina B₁₂

La hidroxicobalamina y la cianocobalamina son dos formas de vitamina B₁₂.

Mecanismo de acción. La vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y para una eritropoyesis eficaz.

Vía de administración. Intramuscular y oral.

Indicaciones. Anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas macrocíticas. Como profilaxis después de la extirpación quirúrgica del estómago (localización de la síntesis de factor intrínseco) o el íleon terminal (lugar de absorción de la vitamina B₁₂).

Contraindicaciones. Ninguna.

Efectos adversos. Prurito, fiebre, escalofríos, rubefacción y náuseas.

Notas terapéuticas. Al inicio del tratamiento es necesario administrar inyecciones semanales, pero una vez normalizada la B₁₂ sérica, se deben administrar a intervalos trimestrales.

Folato

El ácido fólico es la forma en que se administra el folato.

Mecanismo de acción. El folato es necesario para la síntesis de ADN y la eritropoyesis eficaz.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Anemia megaloblástica macrocítica y prevención de defectos del tubo neural en el embarazo. Pacientes tratados con metotrexato (antagonista del folato).

Contraindicaciones y efectos adversos. Ninguno.

Notas terapéuticas. Desde la introducción de los suplementos de folato para mujeres gestantes, la tasa de defectos del tubo neural en recién nacidos ha descendido drásticamente.

Eritropoyetina

La epoetina es una eritropoyetina recombinante. La eritropoyetina se sintetiza en el riñón en respuesta a la disminución de la presión de oxígeno en la sangre que lo atraviesa.

Mecanismo de acción. La eritropoyetina actúa en la médula ósea, estimulando la división de las células progenitoras para producir células sanguíneas de la serie roja.

Vía de administración. Parenteral.

Indicaciones. Anemia asociada a la insuficiencia renal crónica, anemia después de la quimioterapia oncológica y antes de la donación de sangre autóloga.

Contraindicaciones. Hipertensión no controlada.

Efectos adversos. Aumento de la presión arterial y del recuento de plaquetas dependiente de la dosis; síntomas gripales.

Notas terapéuticas. Es frecuente encontrar noticias de la eritropoyetina en la prensa, ya que el aumento de la concentración de hemoglobina parece mejorar el rendimiento de los deportistas y convierte a este fármaco en una sustancia dopante potencial.

Trastornos mieloproliferativos

El tratamiento farmacológico de los trastornos mieloproliferativos queda fuera del ámbito de este libro, aunque se basa en fármacos citotóxicos. La información sobre esos fármacos puede encontrarse en tratados de hematología o libros de medicina general.

Reposición de líquidos

Lo ideal es lograr la reposición de líquidos por vía oral, lo que no siempre es posible. La administración de líquidos por vía intravenosa es habitual en el medio hospitalario.

- Los líquidos por vía intravenosa (sueros) se administran por muchas razones. En una septicemia se utilizan para elevar la presión arterial y la perfusión de los tejidos; en los pacientes que no pueden comer ni beber (p. ej., en pacientes inconscientes y previamente a la cirugía) se usan para reponer el agua y los electrolitos que no se toman por vía oral o que se pierden en la orina y a través de las pérdidas insensibles. En los pacientes con un traumatismo pueden ayudar a aumentar la presión arterial y ganar tiempo antes de reponer las pérdidas de sangre con hemoderivados.
- Hay muchos tipos de líquido utilizados por vía intravenosa. Los sueros que se utilizan con mayor frecuencia son sangre, cristaloides (cloruro sódico y glucosa). Se pueden añadir diversos suplementos.
- El arte de la reposición de líquidos y de la fluidoterapia se puede consultar en libros de anestesiología o medicina general.

Resumen del capítulo

- El corazón es una bomba que envía oxígeno y nutrientes a los tejidos a través de la sangre y retira los productos de desecho.
- En la insuficiencia cardíaca se utilizan glucósidos cardiotónicos, como la digoxina, para desplazar la función ventricular de Frank-Starling hacia una posición más favorable. Se usan diuréticos para inhibir la retención de agua y sodio.
- Los antiarrítmicos se pueden dividir en las clases Ia, Ib, Ic, II, III y IV en la clasificación de Vaughan Williams.
- En la hipertensión se pueden usar, entre otros fármacos, inhibidores de la ECA, antagonistas del RAII, antagonistas del calcio y diuréticos.
- Las hiperlipidemias se pueden tratar con estatinas, ezetimiba, fibratos, ácido nicotínico y resinas fijadoras de ácidos biliares.
- Los trastornos hemorrágicos se pueden tratar con vitamina K, protamina, ácido tranexámico, aprotinina, etamsilato y reposición de factores de la coagulación.

Riñón y aparato urinario

Conceptos básicos

A pesar de que suponen solo el 1% del peso corporal total, los riñones reciben aproximadamente el 25% del gasto cardíaco, lo que refleja su importancia para el mantenimiento de la homeostasia.

El volumen de plasma filtrado por los riñones se conoce como tasa de filtración glomerular y es igual aproximadamente a 180 l/día en una persona de 70 kg, lo que significa que todo el volumen plasmático se filtra unas 60 veces al día. Los riñones tienen una gran reserva funcional y la pérdida de un riñón normalmente no suele producir efectos perjudiciales. Los riñones tienen varias funciones complejas (v. más adelante), mientras que los uréteres actúan principalmente como conductos para el transporte de la orina del riñón a la vejiga urinaria, donde se almacena. La principal función de la vejiga es la de saco de almacenamiento y la orina la abandona a través de la uretra. En las mujeres, se trata de un conducto corto que se abre inmediatamente por delante de la vagina. En los hombres, es un conducto más largo que atraviesa la próstata y el pene.

Riñón

Funciones del riñón

El riñón posee varias funciones, entre ellas las siguientes:

- Regulación del contenido de agua corporal.
- Regulación del contenido y de la composición mineral del organismo.
- Regulación del pH del organismo.
- Excreción de los productos de desecho del metabolismo, por ejemplo, urea, ácido úrico y creatinina.
- Excreción de xenobióticos, por ejemplo, fármacos.
- Secreción de renina, eritropoyetina y 1,25-dihidroxivitamina D₃.
- Gluconeogénesis.

Nota clínica



Los riñones son los principales órganos a través de los cuales se eliminan del cuerpo los fármacos y sus metabolitos. Cuando se prescriben fármacos a pacientes con deterioro de la función renal (p. ej., ancianos), se debe adaptar la dosis.

Nefrona

Cada riñón está formado aproximadamente por un millón de unidades funcionales, conocidas como *nefronas* (fig. 5.1). Cada nefrona consta de un corpúsculo renal, formado por un glomérulo y una cápsula de Bowman, y un túbulo, formado por el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el túbulo colector.

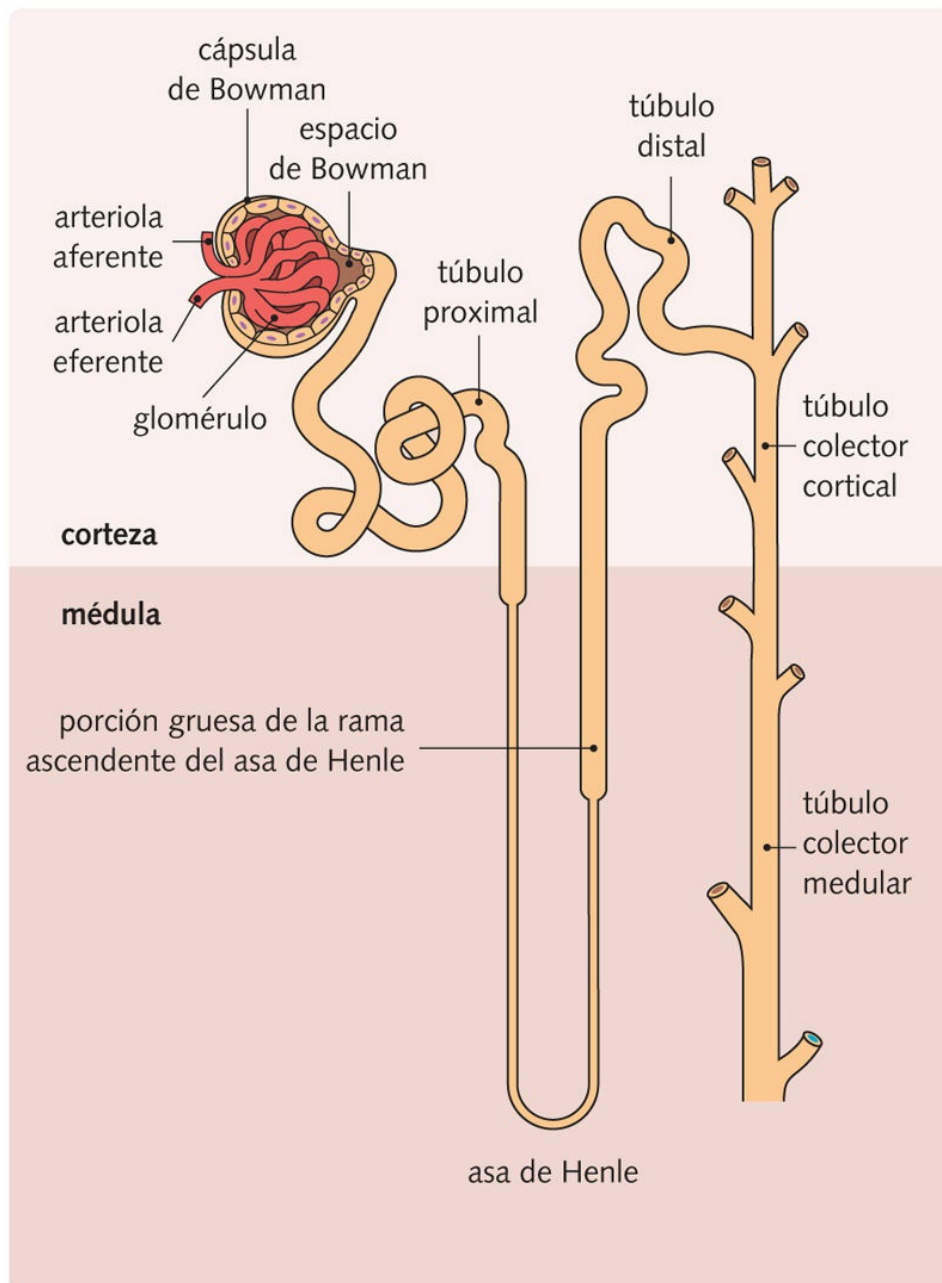


FIG. 5.1 Estructura de la nefrona yuxtaglomerular. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Irrigación sanguínea

La sangre llega a cada riñón a través de la arteria renal, que se divide en muchas ramas antes de formar las arteriolas aferentes. Esas arteriolas aferentes entran en los capilares glomerulares (los glomérulos) y salen como arteriolas eferentes. De la mayor parte de las nefronas sale la arteriola eferente, que se ramifica inmediatamente, formando un grupo de capilares que se conocen como *capilares peritubulares*.

Estos capilares, intensamente ramificados, forman una red de capilares que rodean los túbulos en la corteza; en esos capilares se produce la reabsorción

desde el túbulo y desde ellos se secretan varias sustancias hacia el túbulo.

Filtración glomerular

Durante la filtración glomerular, la fracción líquida de la sangre se ve obligada en el glomérulo a atravesar el endotelio capilar, una membrana basal y el epitelio de la cápsula de Bowman, para entrar en un espacio lleno de líquido que se conoce como *espacio de Bowman*. Se filtra aproximadamente el 20% del plasma que entra en el glomérulo. El líquido filtrado se conoce como filtrado glomerular y consiste en plasma sin proteínas.

Función tubular

Los túbulos participan en la reabsorción y la secreción. Los componentes importantes del plasma tienden a ser reabsorbidos prácticamente en su totalidad, como el sodio y la glucosa, que lo son en un 99-100%, mientras que los productos de desecho solo se reabsorben parcialmente; por ejemplo, se reabsorbe aproximadamente el 45% de la urea.

Los túbulos secretan iones de hidrógeno y potasio, así como algunos compuestos orgánicos, como la creatinina, y fármacos, como la penicilina.

Reabsorción de sodio y agua

Se reabsorbe aproximadamente el 99% del agua y el sodio filtrado, pero no se secreta nada. La bomba Na^+/K^+ ATPasa presente en la membrana basolateral de las células tubulares bombea sodio al exterior de las células tubulares y hacia el intersticio.

De esta forma, se establece un gradiente de concentración de sodio, con una concentración alta dentro del filtrado en la luz del túbulo y una concentración de sodio baja dentro del citoplasma de las células tubulares. Este gradiente forma la base de la mayor parte de los procesos de reabsorción y secreción que se producirán posteriormente. La reabsorción de sodio desde la luz varía en función de la sección del túbulo ([figs. 5.2-5.5](#)).

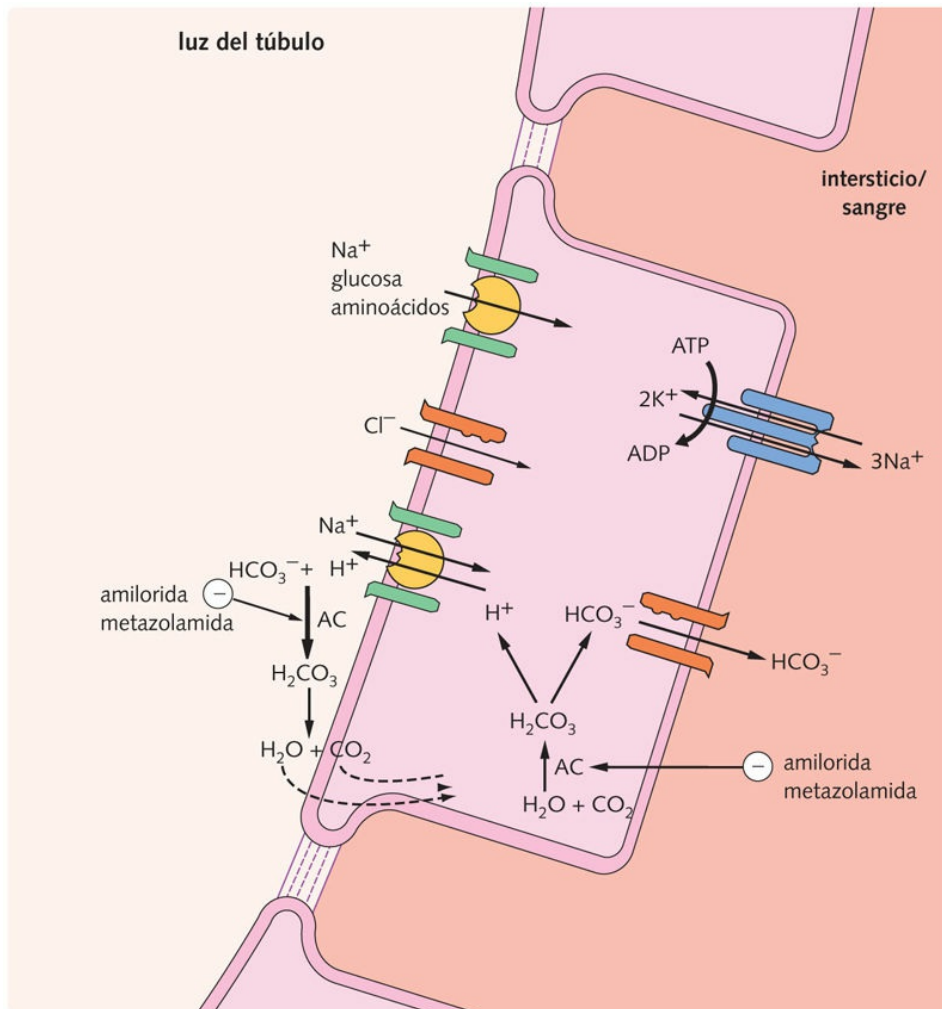


FIG. 5.2 El túbulo proximal es uno de los lugares de reabsorción del bicarbonato (HCO_3^-). En el citoplasma se forma ácido carbónico (H_2CO_3) por la acción de la anhidrasa carbónica (AC) sobre dióxido de carbono (CO_2) y agua. El H_2CO_3 se disocia inmediatamente en HCO_3^- , cuyo gradiente de concentración va disminuyendo a través de la membrana basolateral, moviéndose a favor de su gradiente de concentración y a H^+ , que es secretado hacia la luz del túbulo en intercambio con Na^+ . En la luz, el H^+ se combina con el HCO_3^- filtrado, para formar H_2CO_3 y, a continuación, CO_2 y agua, que pueden difundir de vuelta hacia la célula. *ADP*, adenosina difosfato; *ATP*, adenosina trifosfato. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

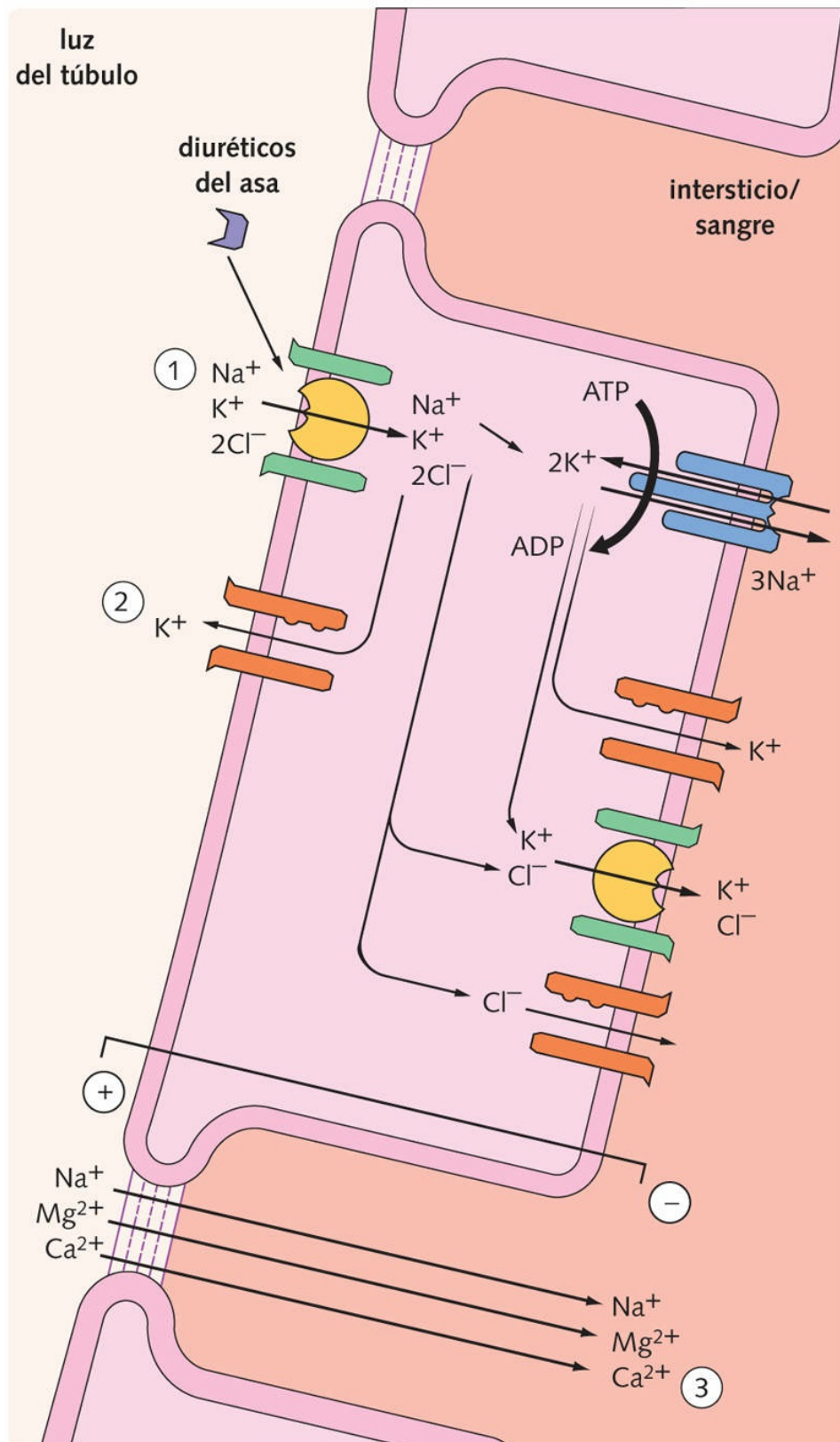


FIG. 5.3 Mecanismo de transporte en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle. Los diuréticos del asa bloquean el cotransportador Na⁺/K⁺/2Cl⁻ (1), con lo que aumenta la excreción de Na⁺ y Cl⁻. Esos fármacos también disminuyen la diferencia de potencial a través de las células del túbulo, que se debe a la recirculación de K⁺ (2), lo que aumenta la excreción de Ca²⁺ y Mg²⁺ al inhibir la difusión paracelular (3). *ADP*, adenosina difosfato; *ATP*, adenosina trifosfato. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

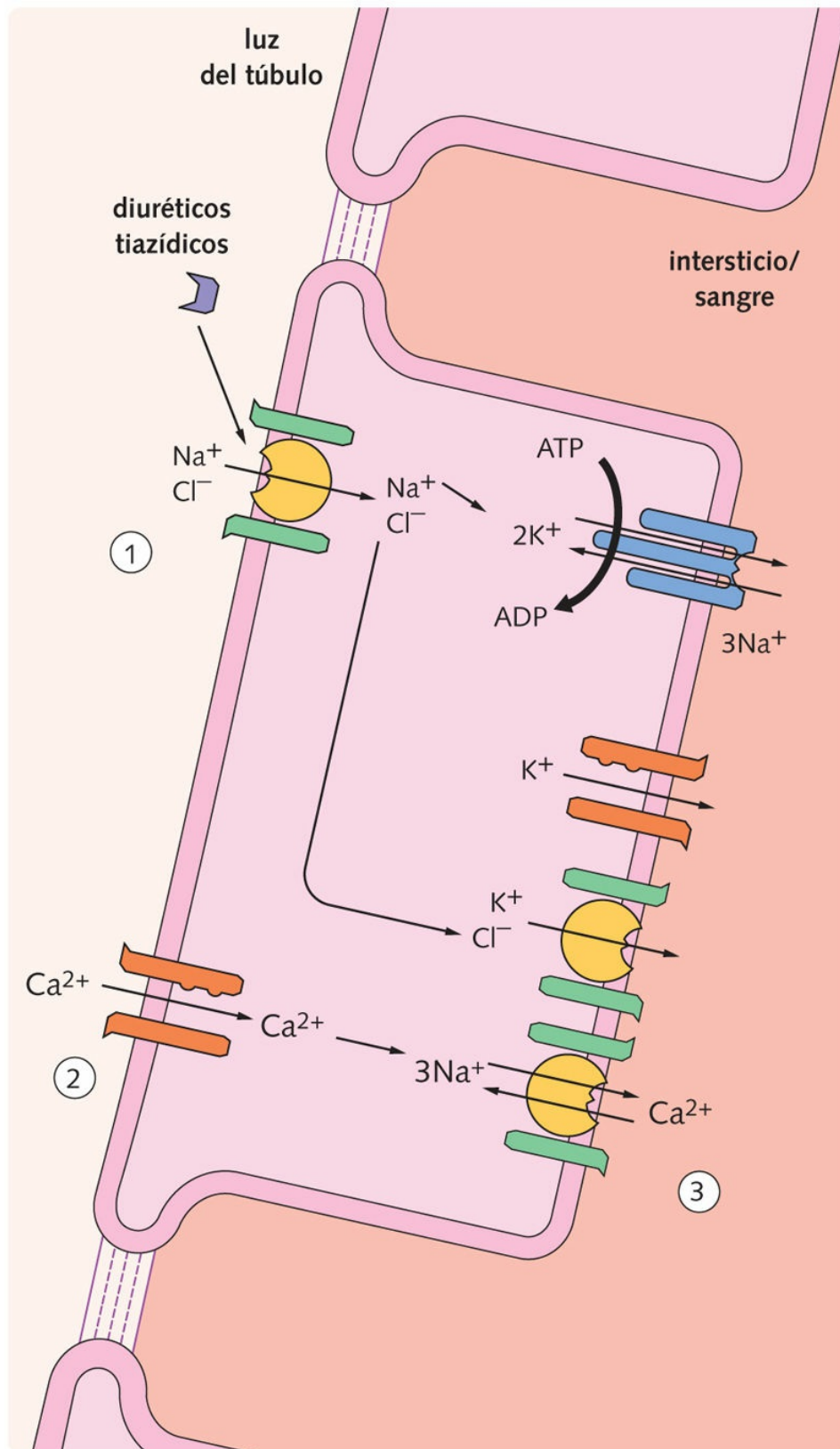


FIG. 5.4 Mecanismos de transporte en la porción inicial del túbulo distal. Los diuréticos tiazídicos incrementan la excreción de Na^+ y Cl^- al inhibir el cotransportador de Na^+/Cl^- (1). Estos fármacos aumentan la reabsorción de Ca^{2+}

(2) mediante un mecanismo que podría implicar la estimulación del contratransporte de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (3), debido al aumento del gradiente de concentración de Na^+ a través de la membrana basolateral. *ADP*, adenosina difosfato; *ATP*, adenosina trifosfato. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

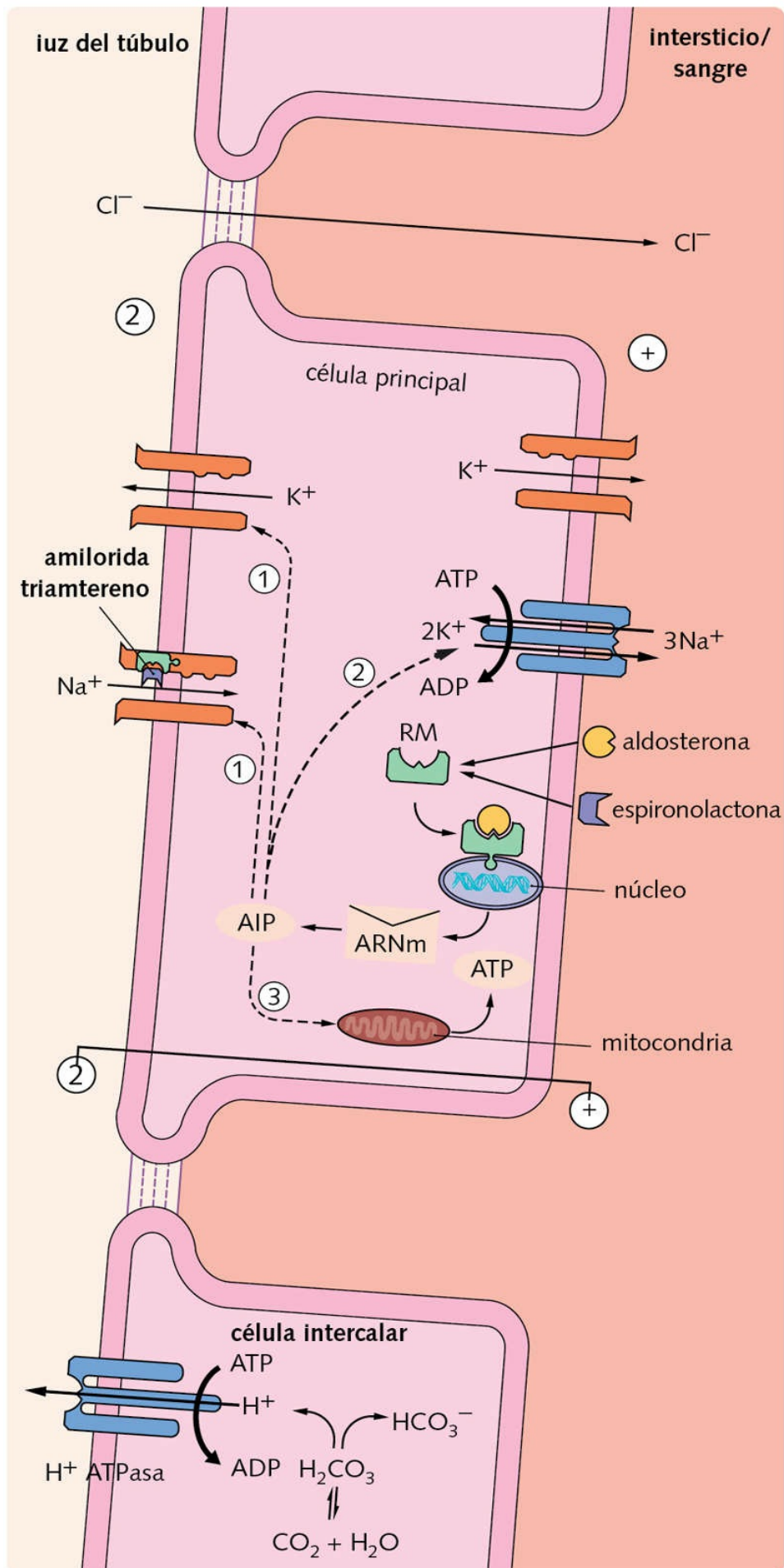


FIG. 5.5 Mecanismos de transporte al final del túbulo distal y en el conducto colector. La amilorida y el triamtereno bloquean los canales luminales de Na^+ , con lo que se reduce la diferencia de potencial negativo con la luz tubular de las células principales y disminuye la fuerza que impulsa la secreción de K^+ desde las células principales y la de H^+ desde las células intercalares. El efecto neto es el aumento de la excreción de Na^+ y el descenso de la excreción de K^+ y H^+ . La aldosterona se une a los receptores mineralocorticoides (RM) del citoplasma, con lo que se estimula la producción de proteínas inducidas por aldosterona (PIA), que: (1) activa e incrementa la síntesis de canales de Na^+ y K^+ ; (2) aumenta la síntesis de Na^+/K^+ ATPasa, y (3) aumenta la producción mitocondrial de adenosina trifosfato (ATP). Por último, la aldosterona disminuye la excreción de Na^+ y aumenta la excreción de K^+ y H^+ en la orina, mientras que la espironolactona, un antagonista de la aldosterona, tiene los efectos opuestos. ADP, adenosina difosfato; ATP, adenosina trifosfato. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds] *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

El agua se reabsorbe mediante difusión pasiva (siguiendo al movimiento de iones de sodio) y mediante canales específicos de agua (acuaporinas) en los túbulos colectores, con lo que se aumenta mucho la reabsorción de agua.

Túbulo proximal

La cápsula de Bowman se extiende en el túbulo proximal, que está formado por una sección contorneada inicial y una sección recta. El túbulo proximal es permeable al agua y a los iones, y es el lugar donde se secretan muchos fármacos. Aproximadamente dos tercios del volumen filtrado se vuelven a reabsorber hacia la sangre desde el túbulo proximal.

El movimiento de sodio en la célula está acoplado con el de la glucosa y los aminoácidos, mientras que el movimiento del cloruro se produce mediante difusión pasiva (v. [fig. 5.2](#)). La reabsorción de bicarbonato también tiene lugar en el túbulo proximal.

Asa de Henle

El asa de Henle consiste en una rama descendente, una rama ascendente fina y una rama ascendente gruesa. Aproximadamente el 25% del sodio filtrado se reabsorbe en la rama ascendente gruesa (v. [fig. 5.3](#)), pero esta porción del túbulo es impermeable al agua. El aumento de la carga de solutos (sodio) en el intersticio entre la rama ascendente y los túbulos colectores configura un gradiente osmótico que permite, a continuación, la reabsorción de agua desde los túbulos colectores: es el sistema multiplicador de contracorriente.

Aparato yuxtaglomerular

En el lugar en que las arteriolas aferente y eferente entran en el glomérulo, se encuentra un grupo de células especializadas, la mácula densa, que forman el aparato yuxtaglomerular. Esas células secretan renina, que es un componente fundamental del sistema renina-angiotensina, implicado directamente en el tono vascular y en la liberación de la aldosterona (v. [cap. 4](#)).

Nota clínica



Las prostaglandinas renales son vasodilatadoras y se sintetizan en respuesta a la isquemia, la angiotensina II y la hormona antidiurética (ADH). Cuando se liberan vasoconstrictores, la liberación local de prostaglandinas renales (p. ej., prostaciclina) compensa y mantiene el flujo sanguíneo renal por su acción vasodilatadora. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la síntesis de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa. En personas con una función renal normal no tienen ningún efecto. Sin embargo, en los pacientes cuyo flujo renal depende de las prostaglandinas vasodilatadoras (p. ej., insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática) los AINE pueden precipitar una insuficiencia renal aguda. Además, los AINE empeoran la retención de sal y agua en pacientes con insuficiencia cardíaca al interferir con la vasodilatación mediada por las prostaglandinas.

Túbulo contorneado distal y túbulo colector

El túbulo distal es continuación del conducto colector. El conducto colector es el lugar en el que los túbulos de muchas nefronas se fusionan antes de drenar en la pelvis renal. La pelvis renal continúa en el uréter.

La parte final del túbulo distal y el conducto colector contienen dos tipos de células (v. [fig. 5.5](#)):

- Células principales, que contienen canales de sodio y potasio.
- Células intercalares, que contienen H^+ -ATPasas que secretan iones de hidrógeno.

El movimiento del sodio que entra en las células principales es mayor que el de potasio que sale de ellas, por lo que se establece una diferencia de potencial negativa. El sodio es transportado a través de la membrana basolateral por la Na^+/K^+ ATPasa y el potasio es desplazado hacia el interior de la célula antes de ser obligado a salir, precisamente por el potencial negativo.

Esta parte del túbulo es el lugar principal para la secreción de potasio.

La parte final del túbulo distal y el conducto colector también contienen receptores para los mineralocorticoides. Cuando la aldosterona se une a ellos, produce un incremento de la síntesis de canales de Na^+ y de K^+ , de Na^+/K^+ ATPasa y de ATP, de manera que aumenta la reabsorción de Na^+ y también la secreción de K^+ y H^+ .

El túbulo colector también es el lugar en que se reabsorbe el agua a través de los canales llamados acuaporinas. El ajuste fino de la cantidad de agua que se debe reabsorber está controlado por el hipotálamo, que gobierna la cantidad de hormona antidiurética (ADH o vasopresina) que debe ser liberada desde la hipófisis. La liberación de ADH da lugar a la inserción de más acuaporinas en la membrana luminal, lo que incrementa la reabsorción

de agua (v. [cap. 4](#)).

El péptido natriurético auricular, que procede de las aurículas cardíacas en respuesta a la sobrecarga de líquido, parece actuar en la parte distal de la nefrona, provocando la diuresis de agua y solutos.

Nota clínica



La liberación de ADH por la hipófisis posterior o neurohipófisis incrementa la expresión de acuaporinas, que aumentan la reabsorción pasiva de agua. En consecuencia, la orina excretada está concentrada. Debe tenerse en cuenta que el litio (se utiliza para el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas [cap. 8]) puede inhibir la acción de la ADH. Una secreción insuficiente de ADH causa diabetes insípida, una infrecuente enfermedad en la que los pacientes secretan grandes volúmenes de orina diluida.

Diuréticos

Los diuréticos actúan alterando la función renal y son fundamentales para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares ([cap. 4](#)) y renales. Son fármacos que funcionan en los riñones, incrementando el volumen de orina al reducir la reabsorción de sal y agua desde los túbulos. Se prescriben para el tratamiento del edema, en el que se produce un incremento del volumen del líquido intersticial, que es la causa de la tumefacción tisular.

El edema se produce cuando la velocidad de formación de líquido es mayor que la de su reabsorción desde el líquido intersticial hacia los capilares. Las causas más frecuentes del edema sistémico son las siguientes:

- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hipoalbuminemia (por insuficiencia hepática o síndrome nefrótico).

La salida de líquido desde el espacio intravascular hacia el compartimento intersticial da lugar a un estado de hipovolemia aparente. La escasa perfusión de los riñones activa el sistema renina-angiotensina, que provoca, a su vez, la retención de sodio y agua, y exacerba el problema del edema.

Tipos de diuréticos

Diuréticos del asa

La furosemida y la bumetanida son ejemplos de diuréticos del asa.

Los diuréticos del asa provocan la excreción del 15-25% del sodio filtrado, frente a la cifra normal del 1% o menos. Esto puede provocar una diuresis muy intensa.

Lugar de acción. Los diuréticos del asa actúan en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle.

Mecanismo de acción. Los diuréticos del asa inhiben el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ en la membrana luminal (v. [fig. 5.3](#)) y aumentan la cantidad de sodio que llega al conducto colector y, por tanto, aumentan la secreción de K^+ y H^+ . También se inhibe la reabsorción de calcio y magnesio, debido al descenso de la diferencia de potencial a través de la célula que se genera normalmente por la recirculación del potasio ([fig. 5.6](#)).

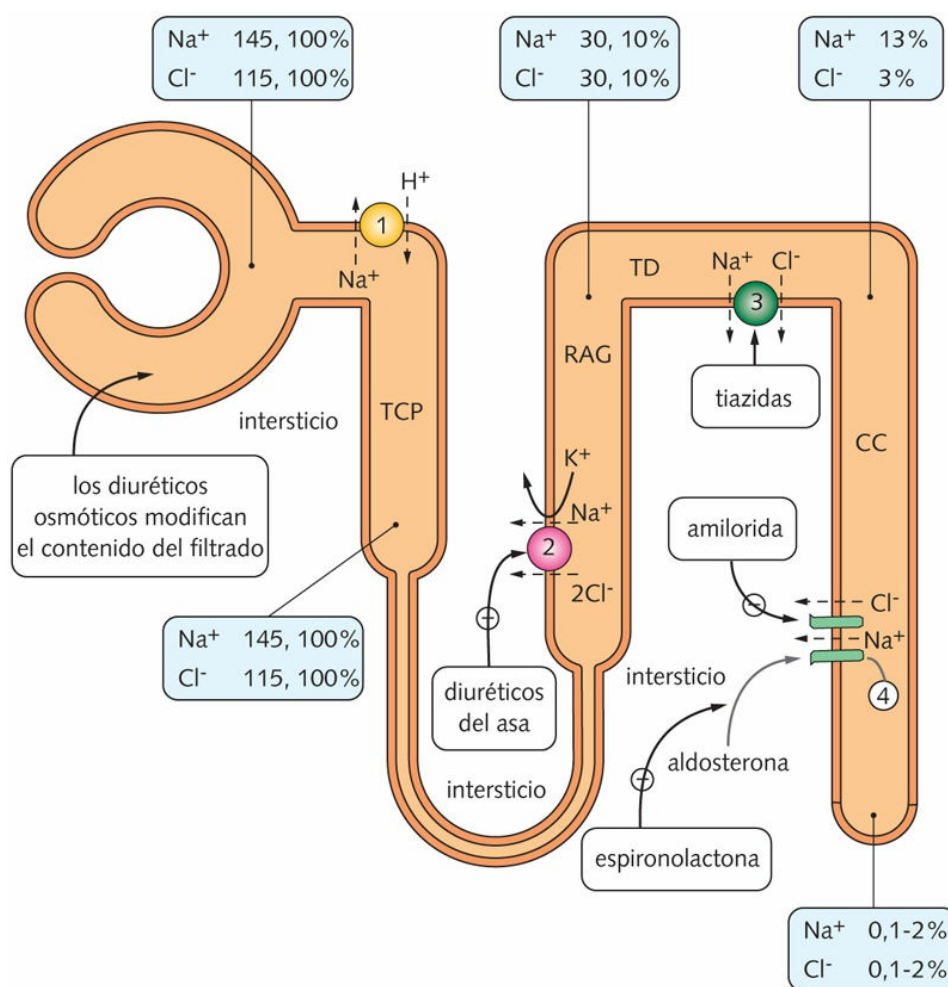


FIG. 5.6 Representación esquemática de la absorción de sodio y cloruro en la nefrona, y principales lugares de acción de los fármacos. (Tomado de Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., Rang, H.P. *Rang and Dale's Pharmacology*. 8th edition, 2015, p. 358, Fig. 29.4.)

Los diuréticos del asa producen adicionalmente vasodilatación, lo que, a menudo, consigue aliviar los síntomas clínicos antes del inicio de la diuresis.

Vía de administración. Oral, intravenosa e intramuscular. La vía intravenosa se utiliza en pacientes con edema pulmonar agudo, ya que su efecto terapéutico es mucho más rápido (aproximadamente 30 min en comparación con las 4-6 h de la administración oral).

Indicaciones. Se usan principalmente en el tratamiento de la sobrecarga de sal y agua asociado al edema agudo de pulmón, la insuficiencia cardíaca crónica (ICC), la ascitis de origen hepático y el síndrome nefrótico. También se pueden utilizar para el tratamiento de la hipertensión complicada con deterioro de la función renal.

Contraindicaciones. Los diuréticos del asa no deben administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave. Se deben administrar con precaución a los pacientes que estén tomando:

- Glucósidos cardiotónicos, ya que la hipopotasemia causada por los diuréticos del asa potencia la acción de los glucósidos cardiotónicos

y, en consecuencia, aumenta el riesgo de arritmias inducidas por los glucósidos ([cap. 4](#)).

- Antibióticos aminoglucósidos (p. ej., gentamicina), ya que interactúan con los diuréticos del asa y aumentan el riesgo de ototoxicidad y posible pérdida de audición que pueden aparecer con esta clase de antibióticos.

Efectos adversos. Hipopotasemia, hiponatremia, hipotensión e hipovolemia. Se puede producir alcalosis metabólica, debido al aumento de la secreción de hidrógeno y, por tanto, de su excreción. También es posible la hipocalcemia y la hipomagnesemia. La hiperuricemia puede precipitar un episodio de gota aguda.

Apuntes y sugerencias



Existen varios canales de sodio diferentes en el túbulo renal, motivo por el cual los diversos fármacos diuréticos actúan en distintos lugares a lo largo de su recorrido, y también tienen acciones moleculares y efectos adversos diferentes. La mayoría de los diuréticos bloquean la reabsorción de sodio desde el túbulo renal, lo que lleva a una elevada carga de solutos en el túbulo que da lugar a una diuresis osmótica.

Tiazidas y diuréticos relacionados

La bendroflumetiazida, la clortalidona, la metolazona y la indapamida son ejemplos de tiazidas o diuréticos relacionados.

Las tiazidas producen una diuresis moderada, que provoca la excreción del 5-10% del sodio filtrado. Aunque son menos potentes que los diuréticos del asa cuando se prescriben en monoterapia, su administración conjunta produce un efecto sinérgico y una mayor potencia.

Lugar de acción. Los diuréticos tiazídicos actúan en la porción inicial del túbulo distal.

Mecanismo de acción. Los diuréticos tiazídicos inhiben el cotransportador Na^+/Cl^- en la membrana luminal (v. [fig. 5.4](#)) y, además, al igual que los diuréticos del asa, aumentan la secreción de K^+ y H^+ hacia los túbulos colectores, pero, a diferencia de aquellos, disminuyen la excreción de Ca^{2+} por un mecanismo relacionado posiblemente con la estimulación de un intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a través de la membrana basolateral, que se produce como consecuencia del descenso de la concentración de sodio en la célula tubular (v. [fig. 5.6](#)).

Vía de administración. Oral, con un efecto máximo a las 4-6 h.

Indicaciones. Tratamiento de tercera línea de la hipertensión; se ha visto que las tiazidas reducen el riesgo de infarto de miocardio y de ictus en pacientes con hipertensión. Insuficiencia cardíaca leve (se prefieren los diuréticos del

asa). Se utilizan en ocasiones para la profilaxis de la litiasis renal cálcica. Se pueden preferir en pacientes ancianos con osteoporosis, porque las tiazidas reducen la excreción de calcio.

Contraindicaciones. Hipopotasemia, hiponatremia e hipercalcemia. Se recomienda precaución cuando se prescriban a pacientes que toman glucósidos cardiotónicos o que tienen diabetes mellitus (las tiazidas pueden causar hiperglucemia).

Efectos adversos. Se toleran mejor que los diuréticos del asa, aunque siguen incrementando la frecuencia miccional. Hipopotasemia, hiperuricemia, hiponatremia, hipermagnesemia, hipercalcemia y alcalosis metabólica.

Nota clínica



La Sra. Hurst, de 77 años, presenta disnea y cansancio que han ido en aumento. También ha notado que tiene los tobillos hinchados, lo que le impide ponerse sus zapatos habituales. Tiene antecedentes médicos de angina, toma ácido acetilsalicílico con regularidad y trinitrato de glicerilo cuando lo necesita. Después de hacerle un electrocardiograma (ECG) y un estudio del péptido natriurético de tipo B, se le diagnosticó insuficiencia cardíaca.

Para sus síntomas, debidos al edema de pulmón y al edema periférico, recibió tratamiento con el diurético del asa furosemida, con el objetivo de que disminuyera la sobrecarga de líquidos. Simultáneamente se comenzó con la administración de enalapril (un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina [ECA]) y carvedilol (un β -bloqueante), ya que estos fármacos mejoran los síntomas y disminuyen la mortalidad.

Diuréticos ahorradores de potasio

La espironolactona, la amilorida y el triamtereno son diuréticos ahorradores de potasio.

Los diuréticos ahorradores de potasio producen una diuresis leve, con la excreción del 2-3% del sodio filtrado.

Lugar de acción. Los diuréticos ahorradores de potasio actúan en la porción final del túbulo distal y en el conducto colector (v. [fig. 5.5](#)).

Mecanismo de acción. Hay dos clases de diuréticos ahorradores de potasio:

- Bloqueantes de los canales de sodio: como la amilorida y el triamtereno. Estos fármacos bloquean la reabsorción de sodio por las células principales, reduciendo, en consecuencia, la diferencia de potencial a través de la célula y, con ello, la secreción de K^+ . También se reduce la secreción de H^+ desde las células intercalares.
- Antagonistas de la aldosterona: como la espironolactona y la eplerenona. Estos fármacos son antagonistas competitivos de los receptores de la aldosterona y, por tanto, disminuyen la reabsorción

de Na^+ y, en consecuencia, la secreción de K^+ y H^+ . El grado de diuresis depende de las concentraciones de aldosterona (v. [fig. 5.6](#)).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Prolongan la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca (combinados con un diurético del asa o tiazídico). También previenen la hipopotasemia y mantienen normales las concentraciones séricas de potasio cuando se administran con otros diuréticos.

Los antagonistas de la aldosterona se utilizan para el tratamiento del hiperaldosteronismo, que puede ser primario (síndrome de Conn) o secundario (como consecuencia de ICC, hepatopatía o síndrome nefrótico).

Contraindicaciones. Los diuréticos ahorradores de potasio interactúan con los inhibidores de la ECA, aumentando el riesgo de hiperpotasemia. No deben administrarse a pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos. Problemas digestivos, hiperpotasemia e hiponatremia. Los antagonistas de la aldosterona producen una gran variedad de efectos adversos, como ginecomastia, trastornos menstruales y disfunción sexual masculina por su acción sobre los receptores de aldosterona y andrógenos de otros órganos.

Notas terapéuticas. La administración de espironolactona en dosis bajas tiene efectos beneficiosos en la ICC. Existen varios medicamentos que combinan un diurético ahorrador de potasio con una tiazida o un diurético del asa, por ejemplo, un preparado que contiene amilorida y furosemida.

Diuréticos osmóticos

El manitol es un diurético osmótico.

Lugar de acción. Los diuréticos osmóticos ejercen sus efectos en los segmentos tubulares que son permeables al agua; en el túbulo proximal, la rama descendente del asa de Henle y los túbulos colectores (v. [fig. 5.6](#)).

Mecanismo de acción. Los diuréticos osmóticos se filtran libremente en el glomérulo y, a veces, se reabsorben, pero solo parcialmente. La reabsorción pasiva del agua se reduce por la presencia de este soluto no reabsorbible dentro de la luz del túbulo. El efecto neto es el aumento de la pérdida de agua, con una pérdida de sodio relativamente menor.

Vía de administración. El manitol se administra por vía intravenosa.

Indicaciones. Los diuréticos osmóticos se utilizan principalmente para el tratamiento de la hipertensión intracraneal y, en pocas ocasiones, para la hipertensión intraocular (glaucoma).

Contraindicaciones. Insuficiencia cardíaca congestiva y edema de pulmón.

Efectos adversos. Escalofríos y fiebre.

Notas terapéuticas. Los diuréticos osmóticos se utilizan raramente en la insuficiencia cardíaca, ya que la expansión de volumen sanguíneo puede ser mayor que el grado de diuresis producida.

Aparato urinario

Retención urinaria

La retención urinaria aguda se trata con sondaje uretral. La retención urinaria crónica normalmente es indolora y el tratamiento depende de la etiología subyacente. En los hombres, la causa más frecuente de la retención urinaria crónica es la hiperplasia prostática benigna (HPB). La cirugía es el tratamiento definitivo, si bien muchos pacientes pueden recibir tratamiento farmacológico. Para tratar la obstrucción de la salida de la vejiga urinaria secundaria a la HPB, se utilizan las tres clases de fármacos siguientes:

- α -bloqueantes.
- Parasimpaticomiméticos.
- Antiandrógenos.

α -bloqueantes

La doxazosina y la prazosina son ejemplos de α -bloqueantes, que actúan relajando el músculo liso en la unión vesicouretral, aumentando, por tanto, el flujo de la orina. Como los α -bloqueantes también se utilizan como vasodilatadores en la enfermedad cardiovascular (v. [cap. 4](#)), la hipotensión postural puede ser un efecto secundario, si bien estos fármacos se toleran bien en general.

Parasimpaticomiméticos

Los parasimpaticomiméticos, como el betanecol, actúan aumentando la contracción del músculo detrusor. Su efecto es más potente cuando existe una obstrucción a la salida de la vejiga urinaria y no actúan en la retención urinaria aguda. Los efectos secundarios son los siguientes: sudoración, bradicardia y cólico intestinal. En la actualidad, se utilizan solo ocasionalmente, ya que han sido sustituidos por el sondaje.

Antiandrógenos. La finasterida es un inhibidor específico de la enzima 5 α -reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, más potente como andrógeno. Esta inhibición reduce el tamaño de la próstata y mejora el flujo de la orina. Los antiandrógenos se describen en el [capítulo 7](#).

Nota clínica



El Sr. Raheem, de 80 años, consulta por nicturia cada vez más intensa, tenesmo y reducción del flujo urinario en los últimos 2 años. El análisis de orina fue negativo. La función renal y la ecografía fueron normales. El caudal urinario estaba reducido de forma moderada. El tacto rectal mostró una próstata aumentada de tamaño y lisa sugestiva de HPB. El antígeno

prostático sérico estaba en el intervalo normal. Los síntomas se trataron con tamsulosina, un antagonista α -adrenérgico. Sin embargo, en el futuro puede llegar a requerir una resección transuretral de la próstata.

Incontinencia urinaria

La incontinencia urinaria es el escape involuntario de orina. Hay tres tipos principales de incontinencia urinaria:

- Incontinencia verdadera (trayecto fistuloso).
- Incontinencia de esfuerzo (incompetencia del esfínter).
- Incontinencia con tenesmo (inestabilidad del detrusor).

La incontinencia con tenesmo es el único tipo que, en la práctica, es susceptible de terapia farmacológica, principalmente con fármacos antagonistas de receptores muscarínicos.

Antagonistas de receptores muscarínicos

La oxibutinina es el antagonista de receptores muscarínicos más utilizado para el tratamiento de la incontinencia con tenesmo, aunque también hay nuevos antagonistas de receptores muscarínicos (p. ej., solifenacina, tolterodina).

Mecanismo de acción. La oxibutinina relaja el músculo detrusor de la vejiga urinaria.

Vía de administración. Oral y transdérmica (parches).

Indicaciones. Polaquiuria, micción imperiosa e incontinencia de urgencia.

Contraindicaciones. Obstrucción intestinal, obstrucción importante a la salida de la vejiga y glaucoma.

Efectos adversos. Sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, náuseas y vómitos.

Notas terapéuticas. Los efectos secundarios principales de estos fármacos se deben a que bloquean los receptores muscarínicos del sistema nervioso parasimpático de otros órganos y habitualmente están relacionados con la dosis.

Duloxetina

La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina/noradrenalina (v. [cap. 8](#)) que se puede utilizar como tratamiento de segunda línea en la incontinencia de esfuerzo, en pacientes que rechazan o no son candidatos para la cirugía.

Desmopresina

La desmopresina es un análogo de la ADH que se administra por vía oral o mediante inhalador nasal. Se puede utilizar para el tratamiento de la enuresis

nocturna en niños o adultos con nicturia problemática (v. [cap. 4](#)).

Mirabegrón

Recientemente se ha autorizado este agonista β selectivo para el tratamiento de la hiperactividad vesical.

Disfunción eréctil

La disfunción eréctil (impotencia) es un problema frecuente en todo el mundo y tiene varias causas, incluyendo los efectos adversos de varios medicamentos prescritos (p. ej., antipsicóticos, antihipertensivos y antidepresivos).

El pene está inervado por nervios autónomos (involuntarios) y somáticos (voluntarios). La inervación parasimpática provoca la erección, y la simpática es la responsable de la eyaculación. La neurotransmisión no adrenérgica y no colinérgica (NANC) (nitrérgica) también parece favorecer la erección.

El óxido nítrico es el neurotransmisor liberado por los nervios NANC que inervan el cuerpo cavernoso y se cree que es el mediador principal en la inducción y mantenimiento de una erección. El óxido nítrico activa la enzima guanilil ciclasa, que posteriormente genera guanosina monofosfato cíclico (GMPc) en las células musculares lisas vasculares del cuerpo cavernoso. La síntesis de GMPc activa, a su vez, una proteína cinasa, que fosforila los canales iónicos en la membrana plasmática e hiperpolariza la célula muscular lisa. Los iones de calcio intracelulares son, en consecuencia, secuestrados en el retículo endoplásmico y se inhibe la entrada de calcio en la célula al cerrarse los canales de calcio. El efecto global de la disminución de calcio intracelular es la relajación del músculo liso y el aumento del flujo sanguíneo hacia el pene.

Aunque el óxido nítrico tiene una semivida muy breve y es molecularmente inestable, el GMPc se degrada por un grupo de enzimas específicas, las fosfodiesterasas, que consiguen posteriormente que el pene vuelva a su estado flácido. La inhibición de la fosfodiesterasa 5 que se encuentra en el pene es la diana de una clase de fármacos utilizados en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5.

Mecanismo de acción. Inhibición de la degradación de GMPc mediada por la fosfodiesterasa, lo que incrementa los efectos vasodilatadores del óxido nítrico por las mayores concentraciones intracelulares de GMPc. Por tanto, hay relajación continuada del músculo liso del pene y se mantiene la erección.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Disfunción eréctil. Existen unas directrices estrictas en Reino Unido sobre los grupos de pacientes a los que se les puede prescribir sildenafil en el Servicio Nacional de Salud y son pacientes con disfunción

eréctil debida a diabetes, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, poliomielitis, cáncer de próstata, lesión grave de la pelvis, enfermedad neurológica monogénica, espina bífida o lesión de la médula espinal.

Contraindicaciones. Tratamiento concurrente con nitratos. Afecciones en las que no sea aconsejable la vasodilatación o la actividad sexual.

Efectos adversos. Muchos de los efectos adversos se deben a vasodilatación en otros lechos vasculares e incluyen hipotensión, sofocos y cefalea. Además, se ha descrito dispepsia y alteraciones visuales.

Notas terapéuticas. La inhibición inespecífica de la fosfodiesterasa 6 en la retina es la responsable de las alteraciones ocasionales del color que presenta la visión de algunos pacientes. La erección no se producirá a menos que haya una estimulación sexual y un impulso sexual normal.

La papaverina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que se inyecta directamente en el cuerpo cavernoso y causa vasodilatación y, por tanto, una erección. Sin embargo, la mayoría de los hombres rechazan estas inyecciones.

Prostaglandina E₁

El alprostadil es un análogo sintético de la prostaglandina E₁.

Mecanismo de acción. Tiene un efecto parecido al del óxido nítrico en el músculo liso del pene.

Vía de administración. Inyección directa en el cuerpo cavernoso del pene o en la uretra.

Indicaciones. Disfunción eréctil.

Contraindicaciones. Predisposición a una erección prolongada, estenosis uretral y uso de otros fármacos para la disfunción eréctil.

Efectos adversos. Dolor en el pene y priapismo.

Apuntes y sugerencias



Las fosfodiesterasas degradan los nucleótidos cíclicos adenosina monofosfato cíclico (AMPC) y GMPc. Los inhibidores de las fosfodiesterasas, como el sildenafil, y las xantinas menos específicas, como la teofilina, provocan la acumulación de estos mediadores y dan lugar a los efectos fisiológicos de dichos fármacos.

Resumen del capítulo

- Los riñones tienen entre otras funciones la de regular el agua, el contenido de minerales, el pH corporal y la excreción de productos de desecho metabólicos, además de la síntesis de vitamina D₃.
- La nefrona está formada por el túbulo proximal, el asa de Henle, el aparato yuxtaglomerular, el túbulo contorneado distal y el túbulo

colector.

- Los diuréticos, como los diuréticos del asa y las tiazidas, actúan alterando la función renal para incrementar la excreción de sales.
- La incontinencia urinaria se puede tratar con antagonistas de receptores muscarínicos, como oxibutinina y mirabegrón.
- La disfunción eréctil se puede tratar con inhibidores de la fosfodiesterasa y la inyección directa de prostaglandina E₁.

Aparato digestivo

Estómago

Conceptos básicos

El estómago almacena los alimentos y también ayuda a su degradación, tanto mecánica como químicamente (mediante ácido clorhídrico [HCl] y enzimas digestivas) para fragmentarlos. La úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son dos de los problemas más frecuentes que se pueden presentar en el estómago.

Úlcera péptica

El epitelio gástrico secreta varias sustancias: HCl (células parietales), enzimas digestivas (células pépticas) y moco (células secretoras de moco). El ácido y las enzimas convierten el alimento en una pasta semilíquida llamada quimo. La producción de ácido también destruye los patógenos perjudiciales. El moco protege al estómago de sus propias secreciones corrosivas.

La úlcera péptica se produce como consecuencia de una fisura en la mucosa que recubre el tubo digestivo. La mucosa sin protección sufre con rapidez un proceso de autodigestión que provoca varios daños: inflamación o gastritis, necrosis, hemorragia e incluso perforación cuando aumenta la profundidad de la erosión.

Las úlceras gástricas y duodenales difieren en su localización, epidemiología, incidencia y etiología, pero se presentan con síntomas parecidos y su tratamiento se basa en principios similares. La enfermedad ulcerosa péptica es una dolencia crónica, recurrente y frecuente que afecta al menos al 10% de la población en los países industrializados. La bacteria *Helicobacter pylori* es importante en la patogenia en una proporción importante de casos.

Factores protectores

Las defensas de la mucosa frente al ataque de los ácidos y enzimas están compuestas por las siguientes:

- La barrera mucosa (de aproximadamente 5 mm de espesor), una matriz en la que se secretan iones de bicarbonato, produciendo un gradiente amortiguador.
- El epitelio de la superficie y las prostaglandinas E_2 e I_2 , que son sintetizadas por la mucosa gástrica. Se cree que ambas ejercen una acción citoprotectora, al aumentar el flujo sanguíneo hacia la mucosa.

Secreción de ácido

La regulación de la secreción de ácido por las células parietales es un proceso

especialmente importante en la úlcera péptica y constituye uno de los objetivos principales para las acciones de estos fármacos (fig. 6.1). Las células parietales gástricas poseen una bomba de protones exclusiva que cataliza el intercambio de H^+ intracelular por K^+ extracelular, dando lugar a la secreción de ácido en forma de HCl. Dicha secreción está controlada por la activación de tres receptores principales situados en la membrana basolateral de la célula parietal. Son los siguientes receptores:

- De gastrina, que responden a la gastrina secretada por las células G del antro gástrico.
- De histamina (H_2), que responden a la histamina secretada desde las células paracrinas de tipo enterocromafín adyacentes a las células parietales.
- Muscarínicos (M_1 , M_3), situados en las células parietales, que responden a la acetilcolina (ACh) liberada desde las neuronas que inervan dichas células.

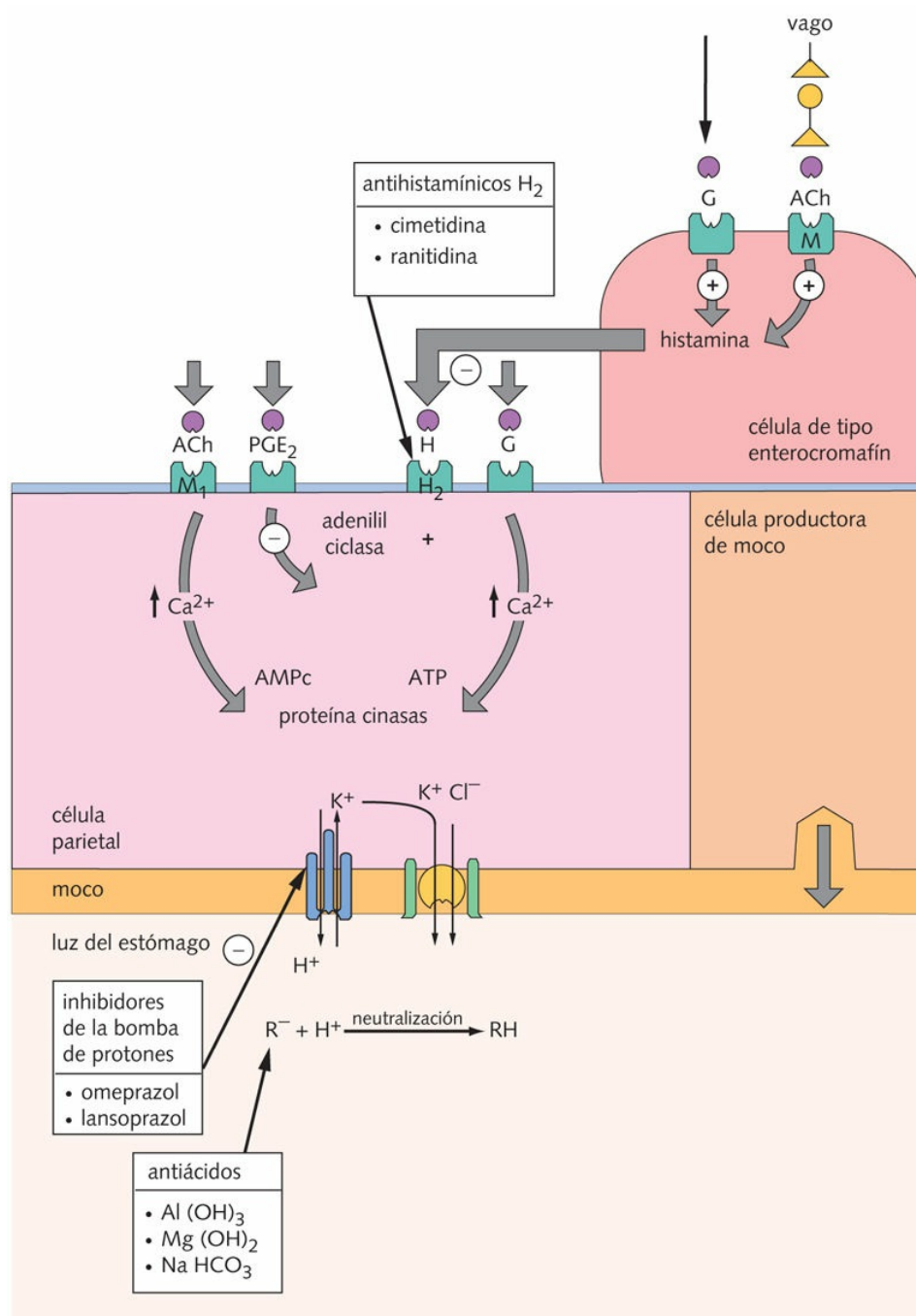


FIG. 6.1 La secreción de ácido por las células parietales se reduce mediante antagonistas muscarínicos, antihistamínicos H₂ e inhibidores de la bomba de protones. La gastrina (G) y la acetilcolina (ACh) estimulan directamente las células parietales para aumentar la secreción de ácido y también estimulan las células de tipo enterocromafín para secretar histamina, que actúa, a continuación, en los receptores H₂ de las células parietales. Los antiácidos elevan el pH luminal neutralizando los hidrogeniones. Los reforzadores de la mucosa se adhieren y protegen el nicho ulceroso, y pueden matar a *Helicobacter pylori*. AMPc, adenosina monofosfato cíclico; ATP, adenosina trifosfato; PGE₂, prostaglandina E₂. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd edn. Mosby, 2006.)

Aunque las células parietales poseen receptores muscarínicos y de gastrina, tanto la ACh como la gastrina ejercen su efecto secretor de ácido principalmente a través de mecanismos indirectos, al estimular la liberación

de histamina desde las células de tipo enterocromafín cercanas. Entonces, la histamina actúa localmente en las células parietales, en las que la activación del receptor H_2 da lugar a la estimulación de la adenilil ciclasa y a la consecuente secreción de ácido. La producción excesiva de gastrina debido a un tumor poco frecuente, el gastrinoma, puede provocar una producción excesiva de ácido y úlceras pépticas, una afección que se conoce con el nombre de síndrome de Zollinger-Ellison.

Nota clínica



El Sr. Springfields es un empleado municipal de 56 años que acude al servicio de urgencias con dolor epigástrico. Normalmente este dolor se alivia con la ingesta de alimentos o con antiácidos, pero hoy ha vomitado sangre de color oscuro y ha tenido un episodio de melena. Los últimos 2 meses ha tomado ibuprofeno por dolor de espalda. El paciente está pálido y taquicárdico, y su presión arterial es de 110/65 mmHg. Se le estabiliza con oxígeno y 1 U de sangre. La endoscopia flexible digestiva alta demuestra la presencia de una úlcera superficial cubierta por un coágulo de sangre. Se toma una biopsia para el análisis de *H. pylori*, que es positivo. Se suspende el ibuprofeno y se le prescribe el tratamiento para erradicar el *H. pylori* (un inhibidor de la bomba de protones y antibióticos), consistente en omeprazol, amoxicilina y metronidazol.

Reflujo gastroesofágico

En condiciones normales, la presencia del esfínter esofágico inferior (EEI) impide que el contenido del estómago vuelva a entrar en el esófago. La pérdida del tono del EEI o el aumento de la presión intraabdominal son la causa más frecuente de la ERGE, de la cual la pirosis es el síntoma cardinal. Las opciones de tratamiento conservador son las siguientes: elevar la cabecera de la cama del paciente, evitar el consumo excesivo de alcohol, pérdida de peso y abandonar el tabaco. Los pacientes deben evitar los medicamentos que afectan a la motilidad esofágica (p. ej., nitratos y antidepresivos tricíclicos) o que dañan la mucosa (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE] y ácido alendrónico). Los fármacos utilizados para tratar la ERGE son los mismos que los utilizados en otros trastornos relacionados con el ácido gástrico (fig. 6.2).

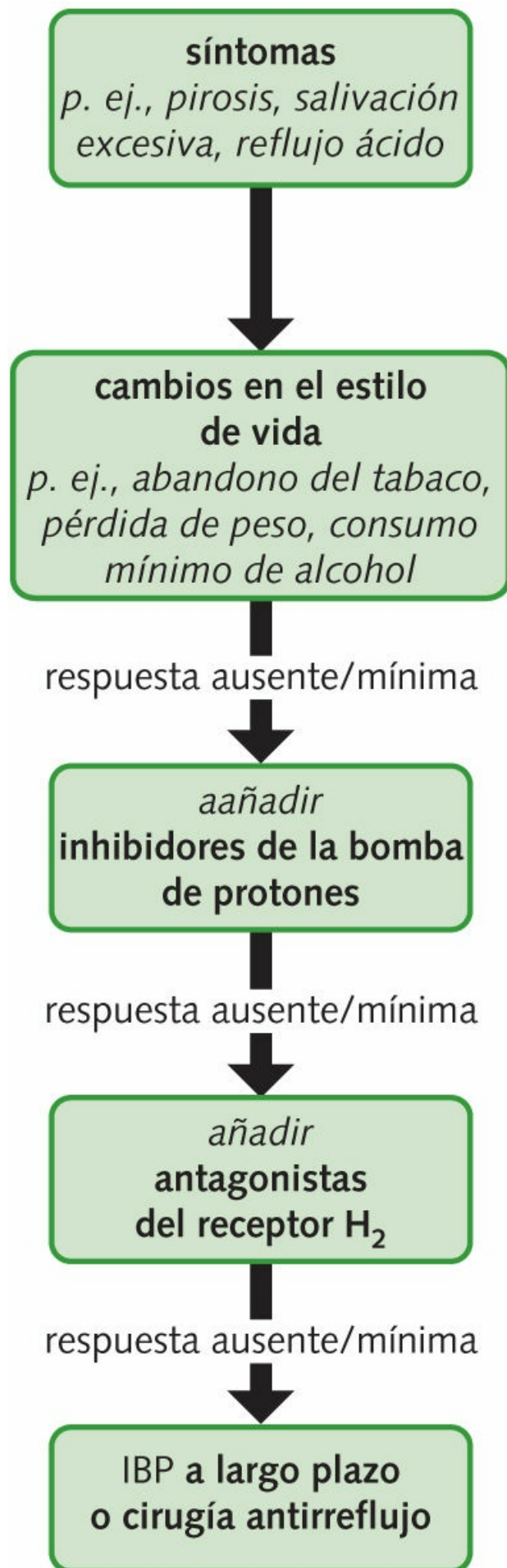


FIG. 6.2 Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: abordaje escalonado. (Modificado de Colledge, N.R., Walker, B., Ralston, S.H. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 23rd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999.)

Prevención y tratamiento de la úlcera péptica

Los fármacos que son eficaces para el tratamiento de las úlceras pépticas reducen o neutralizan la secreción de ácido gástrico o aumentan la resistencia de la mucosa ante el ataque del ácido y la pepsina. Las úlceras pépticas se pueden tratar con bastante facilidad, pero la erradicación de *H. pylori* es esencial para prevenir las recurrencias.

Reducción de la secreción de ácido

Inhibidores de la bomba de protones

El omeprazol, el lansoprazol y el pantoprazol son ejemplos de inhibidores de la bomba de protones (IBP).

Mecanismo de acción. Los IBP inhiben irreversiblemente la H^+/K^+ ATPasa, que es la responsable de la secreción de H^+ desde las células parietales (v. [fig. 6.1](#)). Se trata de profármacos inactivos que se convierten, a pH ácido, en sulfamida, que se combina covalentemente (y, por tanto, de forma irreversible) con los grupos -SH de la H^+/K^+ adenosina trifosfatasa (ATPasa). Esta inhibición es muy específica y localizada.

Vía de administración. Oral. Algunos IBP se pueden administrar por vía intravenosa.

Indicaciones. Tratamiento a corto plazo de úlceras pépticas, erradicación de *H. pylori*, ERGE grave, esofagitis confirmada y síndrome de Zollinger-Ellison.

Contraindicaciones. No se han descrito contraindicaciones importantes.

Efectos adversos. Molestias digestivas, náuseas y cefaleas. Podría haber riesgo de atrofia gástrica con tratamientos a largo plazo. También pueden causar hiponatremia.

Antihistamínicos H_2

Ejemplos de antagonistas del receptor H_2 son los siguientes: cimetidina y ranitidina.

Mecanismo de acción. Los antagonistas del receptor H_2 bloquean competitivamente la acción de la histamina en los receptores de H_2 de las células parietales (v. [fig. 6.1](#)), lo que inhibe la secreción gástrica de ácido.

Vía de administración. Oral. Algunos antagonistas del receptor H_2 se pueden administrar por vía intravenosa.

Indicaciones. Los antagonistas del receptor H_2 se usan para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica y la ERGE.

Contraindicaciones. Los antagonistas del receptor H_2 pueden enmascarar los síntomas del cáncer gástrico. Antes de prescribirlos se debe excluir una neoplasia maligna gástrica si hay algún «síntoma de alarma».

Efectos adversos. Mareos, cansancio, ginecomastia y exantema.

Notas terapéuticas. Los antihistamínicos H_2 no reducen la producción de ácido en el mismo grado que los IBP, pero alivian el dolor de la úlcera y favorecen su cicatrización. Los fármacos se administran por la noche, cuando el ácido amortiguado por el alimento se encuentra en su nivel más bajo. El régimen habitual consiste en la administración dos veces al día durante 4-8 semanas. La cimetidina inhibe las enzimas del citocromo P_{450} , reduciendo el metabolismo de fármacos como warfarina, fenitoína, teofilina y 3,4-metilendioxitmetanfetamina (MDMA) («éxtasis»), potenciando, por tanto, su efecto farmacológico, por lo que se deben utilizar con precaución en los pacientes que tomen estos medicamentos o sustancias.

Reforzadores de la mucosa

El misoprostol es un reforzador de la mucosa.

Mecanismo de acción. El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E que imita la acción de las prostaglandinas endógenas (PGE_2 y PGI_2), manteniendo la integridad de la barrera mucosa digestiva y favoreciendo su cicatrización (v. [fig. 6.1](#)).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Cicatrización y profilaxis de las úlceras durante el tratamiento con AINE.

Contraindicaciones. El misoprostol no debe administrarse a personas con hipotensión o a mujeres embarazadas (puede inducir un aborto) o en período de lactancia.

Efectos adversos. Diarrea y dolor abdominal, aborto espontáneo.

Notas terapéuticas. El misoprostol es el más eficaz corrigiendo la carencia de prostaglandinas inducida por los AINE que inhiben la ciclooxigenasa 1 y reducen, por tanto, su síntesis (v. [cap. 11](#)). El misoprostol puede prevenir las úlceras asociadas a AINE y, por tanto, es particularmente útil en pacientes que dependen de los AINE.

Quelatos

El quelato de bismuto y el sucralfato parecen proteger la mucosa gástrica de varias formas, inhibiendo la acción de la pepsina, favoreciendo la síntesis de prostaglandinas protectoras y estimulando la secreción de bicarbonato. Los quelatos a veces se utilizan en regímenes combinados para tratar la infección por *H. pylori*. Se administran por vía oral y se toleran bien en general. Sin embargo, pueden conferir un color negro a la lengua y las heces. Se debe tener en cuenta que el sucralfato puede reducir la absorción de diversos fármacos, como teofilina, tetraciclinas, digoxina y amitriptilina.

Antiácidos

Ejemplos de antiácidos son los siguientes: hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio.

Mecanismo de acción. Los antiácidos consisten en sales alcalinas de aluminio (Al^{3+}) y magnesio (Mg^{2+}) que se utilizan para elevar el pH en la luz del estómago. Estas sustancias neutralizan el ácido y, en consecuencia, reducen los efectos nocivos de la pepsina, que es una enzima dependiente del pH (v. [fig. 6.1](#)). Además, las sales de Al^{3+} y Mg^{2+} se unen a la pepsina, inactivándola.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Alivio sintomático de úlceras, dispepsia no ulcerosa y ERGE.

Contraindicaciones. El hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio no deben administrarse a personas con hipofosfatemia.

Efectos adversos. Estreñimiento (sales de aluminio) y diarrea (sales de magnesio).

Notas terapéuticas. Los antiácidos son la forma más sencilla para tratar los síntomas de una secreción excesiva de ácido gástrico y pueden aliviar los síntomas de una úlcera. Aunque su administración frecuente en dosis altas puede favorecer la cicatrización, esta forma de tratamiento resulta poco práctica.

Alginatos

Los antiácidos que contienen alginato se administran por vía oral y forman una especie de balsa impenetrable que flota en la superficie del contenido gástrico. Esta capa impide el reflujo del ácido gástrico hacia el esófago y, por tanto, es más útil en la ERGE. Esta clase de fármacos se tolera muy bien, pero no afecta a la secreción de ácido y no previene la formación de úlceras pépticas ni favorece su cicatrización.

Regímenes de erradicación de *Helicobacter pylori*

H. pylori tiene un papel importante en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica. No causa úlceras en todas las personas a las que infecta (50-80% de la población), pero hasta el 90% de las personas que desarrollan úlceras pueden tener infección por *H. pylori* en el antro. Es una práctica habitual buscar la infección por *H. pylori* utilizando el análisis del aliento para detectar urea marcada con carbono-13 o un análisis del antígeno en las heces, porque la erradicación de esta infección puede favorecer la curación rápida y duradera de la úlcera.

El tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica debe incluir la erradicación de *H. pylori*. La tasa de recurrencia de la úlcera duodenal después de la cicatrización puede llegar hasta el 80% en el plazo de 1 año cuando la erradicación de *H. pylori* no forma parte del tratamiento, pero es menor del 5% cuando se consigue erradicar la bacteria.

Aún se desconoce cuál es el tratamiento ideal para erradicar el *H. pylori*. Los regímenes que se están evaluando en estos momentos son los siguientes:

- La terapia triple «clásica»: 1 o 2 semanas de tratamiento con omeprazol, metronidazol y amoxicilina o claritromicina. De esta forma se elimina el *H. pylori* en el 90% de los pacientes, pero sus efectos adversos, el cumplimiento terapéutico y la aparición de resistencias pueden ser problemáticos.
- Terapia cuádruple: omeprazol, dos antibióticos y quelato de bismuto.

Apuntes y sugerencias



La enfermedad ulcerosa péptica es muy frecuente y es potencialmente mortal. Comprueba siempre si tus pacientes tienen úlcera o síntomas ulcerosos antes de prescribir un AINE o un corticoide.

Terlipresina

La terlipresina es un fármaco vasoactivo que se utiliza para el tratamiento urgente de las varices esofágicas en pacientes con hipertensión portal asociada habitualmente a cirrosis hepática. Produce vasoconstricción de los vasos sanguíneos espláncnicos dilatados y así reduce el flujo sanguíneo y detiene la hemorragia catastrófica de la variz.

Náuseas y vómitos

Conceptos básicos

Las causas más frecuentes de las náuseas y vómitos se muestran en la [figura 6.3](#). Muchos fármacos, sobre todo quimioterápicos, opioides y anestésicos generales, causan náuseas y vómitos. El acto del vómito se coordina desde el centro del vómito, dentro del tronco del encéfalo. Este centro recibe las aferencias neuronales desde varios lugares, si bien las fibras desde la zona gatillo de los quimiorreceptores (ZGQ) del cuarto ventrículo parecen ser fundamentales para producir la emesis (vómito). La ZGQ se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica y es sensible a muchos estímulos, como algunos fármacos y mediadores químicos endógenos y, posiblemente, algunos exógenos. La ZGQ contiene muchos receptores dopaminérgicos, lo que explica, en parte, por qué los fármacos utilizados en la enfermedad de Parkinson (dopaminérgicos) ([cap. 8](#)) provocan, a menudo, náuseas y vómitos, mientras que algunos fármacos antidopaminérgicos se utilizan como antieméticos.

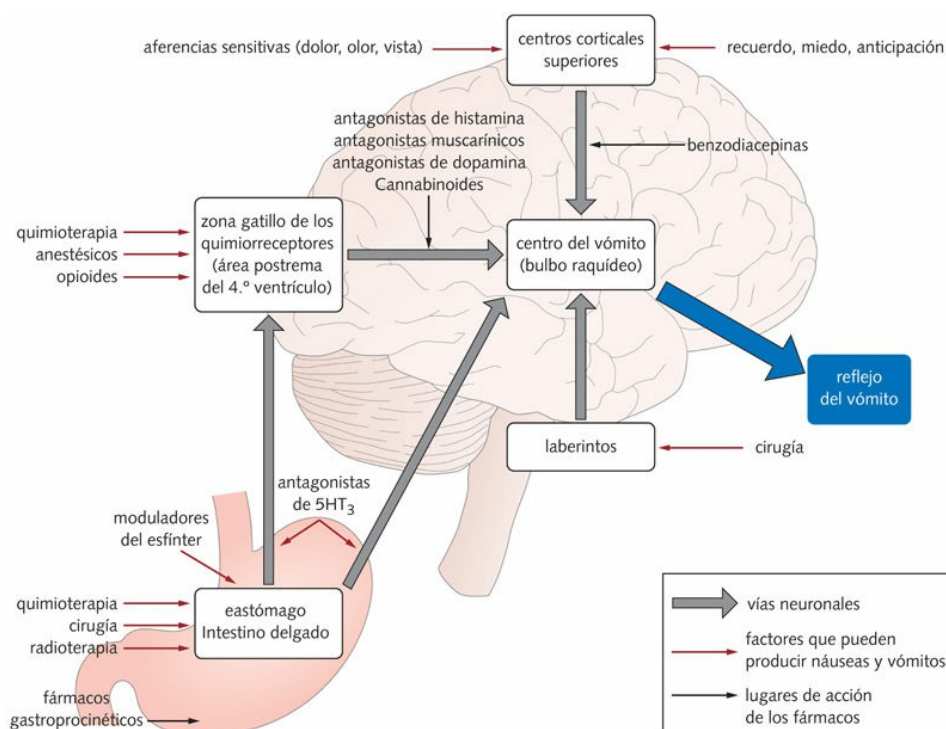


FIG. 6.3 Causas más frecuentes de náuseas y vómitos.

Fármacos eméticos

En ocasiones, es una ventaja inducir la emesis para vaciar el estómago de una

sustancia tóxica ingerida. La ipecacuana se administra en forma de líquido y causa irritación gástrica, provocando el vómito. Sin embargo, no hay datos que apoyen su uso y el lavado gástrico suele ser el método de elección.

Fármacos antieméticos

Los principales neurotransmisores (es decir, serotonina [5-HT], histamina y dopamina) que intervienen en el mecanismo del vómito son las dianas de muchos antieméticos.

Antihistamínicos H₁

La ciclizina, la cinarizina y la prometazina son antieméticos antagonistas del receptor H₁.

Mecanismo de acción. Estos antagonistas del receptor H₁ tienen poco efecto sobre las náuseas y vómitos inducidos por sustancias que actúan directamente en la ZGQ, aunque parecen ser antieméticos eficaces en el tratamiento de la cinetosis y en la enfermedad vestibulococlear.

Vía de administración. La ciclizina se administra por vía oral, intramuscular e intravenosa. La cinarizina se administra por vía oral.

Indicaciones. Cinetosis, trastornos vestibulares y vértigo.

La ciclizina se utiliza frecuentemente para la emesis matutina en el embarazo.

Efectos adversos. Somnolencia, sequedad de boca y visión borrosa.

Notas terapéuticas. Los antagonistas del receptor H₁ antiguos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica también tienen una actividad antimuscarínica importante y deben utilizarse con cautela en caso de hipertrofia prostática, retención urinaria y glaucoma.

Fenotiazinas

La proclorperazina y la clorpromazina son los fármacos antieméticos más utilizados de esta clase, aunque las fenotiazinas también se utilizan por sus propiedades antipsicóticas (v. [cap. 8](#)).

Mecanismo de acción. Tienen muchos efectos. Antagonizan los receptores de dopamina, H₁ y muscarínicos.

Vía de administración. Oral, rectal e intramuscular.

Indicaciones. Náuseas y vómitos, vértigo y psicosis (v. [cap. 8](#)).

Contraindicaciones. Pueden exacerbar los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Efectos adversos. Sedación, hipotensión postural, aumento de las concentraciones de prolactina y efectos extrapiramidales.

Antagonistas de la dopamina

La domperidona y la metoclopramida son ejemplos de antagonistas de la

dopamina antieméticos.

Mecanismo de acción. La domperidona y la metoclopramida antagonizan los receptores dopaminérgicos y actúan en la ZGQ. También tienen acciones periféricas en el tubo digestivo, donde incrementan la motilidad del esófago, el estómago y el intestino. No solo son antieméticos, sino que también favorecen el vaciamiento gástrico y el peristaltismo en el intestino delgado.

La metoclopramida también actúa como antagonista de los receptores de dopamina en otras partes del sistema nervioso central, donde producen diversos efectos adversos como alteraciones del movimiento, particularmente en niños y adultos jóvenes.

Vía de administración. Metoclopramida: vía oral, intramuscular e intravenosa. Domperidona: oral y rectal.

Indicaciones. Náuseas y vómitos, dispepsia funcional/ERGE.

El haloperidol y la levomepromazina también actúan como antagonistas de los receptores D₂ en la ZGQ y se pueden utilizar para los vómitos agudos inducidos por la quimioterapia.

Contraindicaciones. La metoclopramida no se administra sistemáticamente a los pacientes menores de 20 años, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales en los jóvenes.

Efectos adversos. La metoclopramida puede producir crisis oculogiras (movimiento involuntario del ojo hacia arriba) y tortícolis espástica (torsión involuntaria del cuello). También estimula la prolactina, dando lugar a galactorrea y trastornos menstruales.

La domperidona puede causar hiperprolactinemia y efectos adversos extrapiramidales, aunque menos intensos porque penetra mucho menos en la barrera hematoencefálica que la metoclopramida.

Antagonistas del receptor de serotonina

El ondansetrón es un ejemplo de antagonista del receptor 5-HT₃.

Mecanismo de acción. Se cree que el antagonismo de los receptores 5-HT₃ en la ZGQ es el responsable de los efectos antieméticos de esta clase de fármacos.

Vía de administración. Oral, rectal, intramuscular e intravenosa.

Indicaciones. Náuseas y vómitos, especialmente postoperatorios si se asocian a fármacos citotóxicos.

Efectos adversos. Estreñimiento y cefalea.

Otros antieméticos

El cannabinoide sintético nabilona posee propiedades antieméticas cuando la emesis es inducida por una estimulación directa a la ZGQ. La hioscina es un antagonista de los receptores muscarínicos y, al igual que los antagonistas del receptor H₁, es más eficaz en el tratamiento de la cinetosis. El diclorhidrato de betahistina se utiliza en la enfermedad de Ménière, aunque se supone que ejerce sus efectos principales en el nervio vestibulococlear. Los

corticoides a dosis elevadas (particularmente dexametasona; v. [cap. 7](#)) también pueden controlar los vómitos, especialmente cuando están inducidos por fármacos citotóxicos.

Intestino

Conceptos básicos

Motilidad intestinal

La motilidad normal, o peristaltismo, del intestino tiene como objetivo mezclar muy bien el contenido que transporta e impulsarlo en dirección caudal. La regulación de la motilidad intestinal normal se encuentra bajo control neuronal y hormonal.

Control neuronal

Dos plexos intramurales principales forman el sistema nervioso entérico:

- El plexo mientérico (plexo de Auerbach), que está localizado entre las capas de músculo longitudinal exterior y circular media.
- El plexo submucoso (plexo de Meissner), que se encuentra en la cara luminal de la capa muscular circular.

Juntos, esos plexos ganglionares autónomos controlan las funciones del tubo digestivo mediante conexiones reflejas locales complejas entre las neuronas sensitivas, el músculo liso, la mucosa y los vasos sanguíneos.

Las fibras parasimpáticas extrínsecas procedentes del vago son excitantes, y las simpáticas extrínsecas son inhibitoras. El sistema nervioso autónomo entérico es la diana principal del tratamiento farmacológico de los trastornos digestivos.

Control hormonal

La actividad del tubo digestivo depende de las sustancias secretadas, tanto endocrinas (p. ej., gastrina) como paracrinas (p. ej., histamina, secretina, colecistocinina y péptido intestinal vasoactivo).

Fármacos que modifican la motilidad intestinal

En la práctica clínica se utilizan cuatro clases de fármacos por sus efectos sobre la motilidad gastrointestinal ([fig. 6.4](#)):

- Estimulantes de la motilidad.
- Antiespasmódicos.
- Laxantes (purgantes).
- Antidiarreicos.

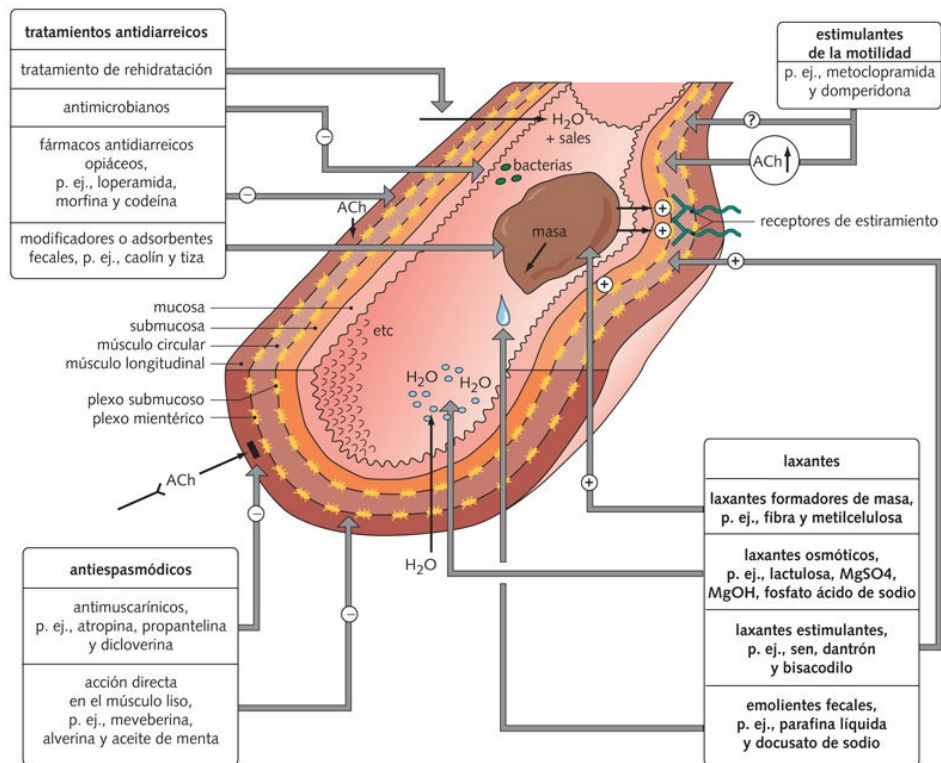


FIG. 6.4 Motilidad intestinal: control farmacológico y lugar de acción de los fármacos. *ACh*, acetilcolina; *MgOH*, hidróxido magnésico; *MgSO₄*, sulfato magnésico.

Estimulantes de la motilidad

Para los trastornos de la motilidad, como la ERGE y la estasis gástrica (vaciamiento lento del estómago), se utilizan fármacos que incrementan la motilidad del tubo digestivo sin efecto laxante. Además de sus efectos antieméticos, la domperidona y la metoclopramida actúan aumentando la motilidad gástrica e intestinal, si bien aún se desconoce su mecanismo de acción en relación con este último efecto.

Antiespasmódicos

Las propiedades relajantes del músculo liso de los fármacos antiespasmódicos pueden ser útiles como adyuvantes en la dispepsia no ulcerosa, el síndrome del intestino irritable y la enfermedad diverticular.

Hay dos clases de fármacos antiespasmódicos:

- Antagonistas de los receptores muscarínicos.
- Fármacos que actúan directamente sobre el músculo liso.

Antagonistas de los receptores muscarínicos

Son ejemplos los siguientes: atropina, propanetelina y dicicloverina.

Mecanismo de acción. Los antagonistas de los receptores muscarínicos actúan inhibiendo la actividad parasimpática, consiguiendo la relajación del músculo

liso gastrointestinal.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Dispepsia no ulcerosa, síndrome de intestino irritable y enfermedad diverticular.

Contraindicaciones. Los antagonistas de los receptores muscarínicos tienden a relajar el esfínter esofágico inferior y deben evitarse en la ERGE. Otras contraindicaciones son las siguientes: glaucoma de ángulo cerrado, miastenia grave, íleo paralítico e hipertrofia de próstata.

Efectos adversos. Efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, visión borrosa, piel seca, taquicardia y retención urinaria.

Fármacos que actúan directamente sobre el músculo liso. Mecanismo de acción

La mebeverina, la alverina y el aceite de menta parecen ser relajantes directos del músculo liso.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Síndrome del intestino irritable y enfermedad diverticular.

Contraindicaciones. Íleo paralítico.

Efectos adversos. De forma ocasional, náuseas, cefalea y pirosis.

Apuntes y sugerencias



La diarrea puede ser mortal, especialmente en niños. El tratamiento de la mayoría de los casos se basa en la reposición de líquidos con tratamiento de reposición oral, antes de tratar la causa subyacente. Deben excluirse otras causas antes de tratar con un antidiarreico.

Laxantes

Los laxantes se utilizan para acelerar el tiempo de tránsito intestinal y favorecer la defecación. Se emplean para aliviar el estreñimiento (defecación infrecuente o difícil) y para limpiar el intestino antes de determinados procedimientos médicos y quirúrgicos.

Tenemos que recordar que el hábito intestinal de una persona puede variar considerablemente. La mejor forma de regular la frecuencia y el volumen de las heces es mediante la dieta, pero puede ser necesario utilizar fármacos. El tránsito del alimento por el intestino se puede acelerar utilizando:

- Laxantes formadores de masa.
- Laxantes osmóticos.
- Laxantes estimulantes.
- Laxantes emolientes.

Laxantes formadores de masa

El salvado, la metilcelulosa, la goma esterculia y la cutícula de ispágula (*Plantago ovata*) son ejemplos de laxantes formadores de masa.

Mecanismo de acción. Los laxantes formadores de masa aumentan el volumen del residuo sólido no absorbible del intestino, distendiendo el colon y estimulando la actividad peristáltica.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Estreñimiento, en particular cuando las heces son duras y pequeñas.

Contraindicaciones. Disfagia, obstrucción intestinal, atonía colónica e impactación fecal.

Efectos adversos. Flatulencia, distensión abdominal y obstrucción digestiva.

Notas terapéuticas. Se debe alentar la ingesta adecuada de líquidos y los efectos clínicos pueden tardar varios días en aparecer.

Laxantes osmóticos

Ejemplos de laxantes osmóticos son los siguientes: lactulosa, macrogoles y purgantes salinos.

Mecanismo de acción. Los laxantes osmóticos son compuestos que se absorben mal y aumentan el contenido de agua del intestino por ósmosis. La lactulosa es un disacárido semisintético que no se absorbe en el tubo digestivo. De igual modo, las sales de magnesio y sodio se absorben mal y son productos osmóticos activos. Como producen una carga osmótica, estos fármacos atrapan volúmenes elevados de líquido en la luz intestinal y aceleran el tránsito del contenido intestinal por el intestino delgado.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Estreñimiento y encefalopatía hepática.

Contraindicaciones. Obstrucción intestinal.

Efectos adversos. Flatulencia, dolor cólico, molestias abdominales, trastornos electrolíticos.

Laxantes estimulantes

El sen, el dantrón, el bisacodilo y el picosulfato sódico son ejemplos de laxantes estimulantes.

Mecanismo de acción. Los laxantes estimulantes aumentan el peristaltismo gastrointestinal y la secreción de agua y electrolitos desde la mucosa, posiblemente por estimulación de los nervios entéricos.

Vía de administración. Oral.

El bisacodilo a menudo se administra en forma de supositorio. Estimula la mucosa rectal e induce la defecación en 15-30 minutos.

Indicaciones. Estreñimiento y evacuación del intestino antes de procedimientos médicos y quirúrgicos.

Contraindicaciones. Obstrucción intestinal.

Efectos adversos. A corto plazo, los efectos secundarios de laxantes estimulantes consisten, principalmente, en retortijones. Su uso prolongado puede provocar daños en los plexos nerviosos, deteriorando la función

intestinal y provocando atonía del colon. El dantrón es un carcinógeno potencial, lo que limita su uso.

Notas terapéuticas. Los laxantes estimulantes deben administrarse solo durante períodos cortos de tiempo y el dantrón está indicado exclusivamente en la enfermedad terminal.

Laxantes emolientes

La parafina líquida y el docusato de sodio son ejemplos de fármacos emolientes fecales.

Mecanismo de acción. Los laxantes emolientes favorecen la defecación, ablandando (p. ej., docusato de sodio) o lubricando (p. ej., parafina líquida) las heces para facilitar el tránsito intestinal.

Vía de administración. Oral. El docusato de sodio puede administrarse por vía rectal.

Indicaciones. Estreñimiento, impactación fecal, hemorroides y fisuras anales.

Contraindicaciones. No deben administrarse a niños menores de 3 años.

Efectos adversos. El uso prolongado de la parafina líquida puede alterar la absorción de las vitaminas liposolubles A y D, y puede causar «parafinomas». Sin embargo, actualmente se usa poco en la práctica clínica.

Notas terapéuticas. No se recomienda el uso prolongado de los emolientes fecales.

En el embarazo, si los cambios de alimentación y estilo de vida no consiguen controlar el estreñimiento, primero se debe probar un laxante formador de masa (cutícula de ispágula). También puede ser adecuado un laxante osmótico (lactulosa) o estimulante (sen). En niños con estreñimiento los laxantes osmóticos son los fármacos de elección. Suele utilizarse lactulosa para ablandar las heces y un macrogol para resolver la impactación fecal.

Fármacos antidiarreicos

La diarrea se define como la emisión de heces líquidas y frecuentes. Hay un aumento de la motilidad del tubo digestivo, acompañado por mayor secreción y menor absorción de líquido, lo que hace que se pierdan agua y electrolitos. Las causas principales son procesos infecciosos, toxinas, fármacos, enfermedades crónicas y ansiedad.

Hay cuatro abordajes para el tratamiento de la diarrea aguda intensa:

- Mantenimiento del balance de líquidos y electrolitos mediante el tratamiento de rehidratación oral (TRO).
- Uso de fármacos antimicrobianos adecuados.
- Uso de fármacos antimotilidad de tipo opiáceo.
- Uso de modificadores y adsorbentes de las heces.

Mantenimiento del balance de líquidos y electrolitos mediante tratamiento de rehidratación oral

El tratamiento de rehidratación oral (TRO) debe ser la primera prioridad en el tratamiento de la diarrea aguda de cualquier causa y puede salvar la vida del paciente.

Las soluciones para el TRO son isotónicas o ligeramente hipotónicas. Su composición puede variar, pero una fórmula estándar contendrá cloruro sódico (NaCl), cloruro potásico (KCl), citrato de sodio y glucosa en las concentraciones adecuadas.

Si la deshidratación fuera intensa, es necesaria la rehidratación por vía intravenosa. En el íleon hay cotransporte de Na y glucosa a través de la célula epitelial. Por tanto, la presencia de glucosa (en el TRO) incrementa la absorción de Na y, en consecuencia, la captación de agua.

Uso de fármacos antimicrobianos

El tratamiento de la diarrea con antibióticos es útil solo cuando se ha identificado un patógeno bacteriano o si la sospecha es muy alta. La diarrea infecciosa aguda es un proceso normalmente autolimitado, mientras que el tratamiento antibiótico comporta, en sí mismo, ciertos riesgos:

- Diseminación de la resistencia a antibióticos entre las bacterias enteropatógenas.
- Destrucción de la flora intestinal comensal normal, permitiendo el sobrecrecimiento de la bacteria *Clostridium difficile*, lo que causa colitis pseudomembranosa (una afección potencialmente mortal).

El tratamiento antibiótico está indicado en las siguientes situaciones:

- Cólera o infección grave por *Salmonella typhimurium*: tetraciclina.
- Infecciones por *Shigella*: ampicilina.
- *Campylobacter jejuni*: eritromicina o ciprofloxacino.

Los antibióticos se comentan con más detalle en el [capítulo 12](#).

Uso de fármacos antimotilidad de tipo opiáceo

Ejemplos de fármacos antimotilidad de tipo opiáceo son los siguientes: loperamida y codeína.

Mecanismo de acción. Los fármacos antimotilidad de tipo opiáceo actúan en los receptores opiáceos μ del plexo mientérico, con lo que aumentan el tono y la contracción rítmica del intestino, pero reducen su actividad propulsora. La loperamida y la codeína también tienen acción antisecretora.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los fármacos antimotilidad de tipo opiáceo reducen la actividad propulsiva del intestino y, por tanto, producen estreñimiento. Tienen un papel limitado como adyuvantes a la restitución de líquidos y electrolitos en la diarrea aguda. Se utilizan también como adyuvantes en

algunas afecciones diarreicas crónicas.

Contraindicaciones. Los fármacos antimotilidad de tipo opiáceo no deben administrarse a personas con afecciones diarreicas del tipo de la colitis ulcerosa aguda o secundaria al uso de antibióticos. No se recomiendan en niños.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, calambres abdominales, estreñimiento y somnolencia.

Notas terapéuticas. La loperamida es el opioide más apropiado para obtener efectos locales en el intestino y habitualmente se utiliza en pacientes con diarrea del viajero (muchas veces causada por *Escherichia coli*). Tiene una acción relativamente selectiva sobre el tubo digestivo, reduciendo la frecuencia del dolor cólico abdominal y la eliminación de heces y acortando la duración de la enfermedad.

Uso de modificadores y adsorbentes de heces

Ejemplos de modificadores y adsorbentes de heces son los siguientes: caolín, tiza, carbón vegetal y metilcelulosa.

Mecanismo de acción. Se ha propuesto que los modificadores y adsorbentes de las heces actúan absorbiendo toxinas o recubriendo y protegiendo la mucosa intestinal, aunque se carece de datos que respalden esta teoría.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. No hay datos suficientes que justifiquen el uso de los adsorbentes.

Contraindicaciones. No se recomienda utilizar adsorbentes en la diarrea aguda.

Efectos adversos. Los modificadores y adsorbentes de las heces pueden reducir la absorción de otros fármacos.

Notas terapéuticas. Los adsorbentes son «remedios» populares para el tratamiento de la diarrea, si bien las evidencias sobre sus beneficios son escasas.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Las dos enfermedades inflamatorias intestinales más importantes son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. La enfermedad de Crohn puede afectar a todo el intestino y la inflamación se extiende a todo el espesor de la pared intestinal, mientras que la colitis ulcerosa afecta solo al intestino grueso y la inflamación se limita a la mucosa intestinal. Estas enfermedades autoinmunitarias producen síntomas recidivantes y remitentes.

El tratamiento de esas enfermedades no es solo farmacológico, sino que también depende del soporte psicológico, de la corrección de las carencias nutricionales y, a menudo, de la resección quirúrgica.

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo controlar la inflamación y lograr la remisión, y se basa en:

- Glucocorticoides.
- Aminosalicilatos.
- Inmunodepresores y citotóxicos.
- Fármacos biológicos.

Glucocorticoides

Ejemplos de glucocorticoides son los siguientes: prednisolona, budesónida e hidrocortisona.

Mecanismo de acción. Los glucocorticoides tienen un efecto antiinflamatorio (v. [cap. 7](#)).

Vía de administración. En la enfermedad localizada, los glucocorticoides pueden administrarse por vía rectal en forma de enemas, supositorios o espumas. En la enfermedad extensa o más grave, puede ser necesario utilizar el tratamiento por vía oral o intravenosa.

Indicaciones. Los glucocorticoides se administran en caso de recidivas agudas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Contraindicaciones. Obstrucción o perforación intestinal o tratamiento durante períodos prolongados.

Nota clínica

Una joven de 18 años acude a su médico general con un cuadro de 6 semanas con diarrea sanguinolenta asociada a dolor abdominal inferior cólico y cierta pérdida de peso. En la anamnesis dirigida refiere dolor en las rodillas y que su hermano mayor tiene enfermedad de Crohn. Fuma 5 cigarrillos al día y es bebedora social. En la exploración está pálida y tiene dolor abdominal a la palpación. Se le realizan varias pruebas, como análisis de sangre, cultivo y estudio microscópico de las heces, y calprotectina fecal. Una endoscopia confirma que tiene enfermedad de Crohn. El especialista en aparato digestivo inicia el tratamiento con prednisolona oral para inducir la remisión. Lamentablemente tiene otros dos empeoramientos inflamatorios, por lo que se añade azatioprina. También se le recomienda que deje de fumar.

Efectos adversos. Pueden presentarse efectos secundarios cushingoides con el uso prolongado de los glucocorticoides (v. [cap. 7](#)).

Notas terapéuticas. La budesónida es un fármaco de acción local que se absorbe mal, por lo que tiene menos efectos secundarios sistémicos.

Los glucocorticoides son útiles en los episodios agudos de enfermedad inflamatoria intestinal. También se utilizan para inducir la remisión en las recaídas de la colitis ulcerosa.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina, la mesalazina y la olsalazina son ejemplos de aminosalicilatos.

Mecanismo de acción. La sulfasalazina se degrada en el intestino para dar lugar al componente activo 5-aminosalicilato (5-ASA) y sulfapiridina, que transporta el fármaco hasta el colon. La mesalazina contiene una molécula de 5-ASA y la olsalazina contiene dos moléculas de 5-ASA. Se desconoce el mecanismo de acción de la molécula activa, el 5-ASA, aunque se ha propuesto que actúa eliminando los radicales libres o interfiriendo con el mecanismo entramado de las citocinas.

Vía de administración. Oral, rectal.

Indicaciones. Tratamiento de mantenimiento y a largo plazo de las enfermedades inflamatorias intestinales.

Actualmente, la mesalazina es el tratamiento de elección para la inducción y el mantenimiento de las remisiones en la colitis ulcerosa de leve a moderada, y reduce el riesgo de cáncer colorrectal en estos pacientes.

Contraindicaciones. Los aminosalicilatos no deben administrarse a personas con hipersensibilidad a salicilatos o con insuficiencia renal.

Efectos adversos. La sulfapiridina es responsable de muchos de los efectos secundarios de este fármaco: náuseas, vómitos, cefalea y erupción cutánea. Se han descrito alteraciones sanguíneas y oligospermia.

Inmunodepresores y citotóxicos

En la enfermedad inflamatoria intestinal grave se utilizan inmunodepresores, como metotrexato ([caps. 11](#) y [13](#)), azatioprina ([cap. 11](#)), mercaptopurina y ciclosporina como complementos a los tratamientos ya mencionados. La azatioprina interfiere con la síntesis de purinas y deprime las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos. La ciclosporina se puede usar en la colitis refractaria grave y reduce el riesgo de cirugía, aunque se asocia a un riesgo de mortalidad del 3% por su toxicidad.

Fármacos biológicos: anticuerpos monoclonales

El infliximab y el adalimumab bloquean la acción del TNF- α (citocina factor de necrosis tumoral alfa), que media la inflamación en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. Se utilizan para tratar la enfermedad grave y cuando no se pueden utilizar los tratamientos convencionales.

Obesidad

La obesidad es cada vez más frecuente en la sociedad occidental y se asocia a muchas enfermedades, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, litiasis biliar y artrosis.

Antes de una intervención quirúrgica o farmacológica deben explorarse la restricción alimentaria y un programa de ejercicios. Los fármacos

antiobesidad más utilizados actúan directamente en el tubo digestivo. También hay inhibidores del apetito de acción central.

Fármacos que actúan en el tubo digestivo

El orlistat y la metilcelulosa son ejemplos de estos fármacos antiobesidad.

Mecanismo de acción. El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática y reduce la degradación y posterior absorción de la grasa desde el intestino. La metilcelulosa parece actuar como fármaco formador de masa y reduce la ingesta de alimentos, al producir saciedad precoz (sensación de plenitud).

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. El orlistat da lugar, a menudo, a heces frecuentes y aceitosas, flatulencia y dolor abdominal y rectal. La metilcelulosa puede producir flatulencia y distensión abdominal.

Otros fármacos antiobesidad

El depresor del apetito de acción central sibutramina está aprobado para el tratamiento adyuvante de la obesidad durante períodos inferiores a 1 año. La pérdida de peso puede volver después de abandonar el tratamiento. Hay muchos otros fármacos en fase de evaluación por sus propiedades antiobesidad, como la leptina, que parece inducir saciedad y contrarrestar las propiedades de otro transmisor, el neuropéptido Y, que promovería la ingesta de alimentos.

Trastornos anales

Las hemorroides, las fisuras anales y el prurito son problemas habituales. Las pomadas suaves son la mejor opción de tratamiento, prestando atención especial a la higiene. Cuando sea necesario, pueden usarse preparados tópicos que contengan un anestésico local (v. [cap. 10](#)) o un corticoide (v. [cap. 7](#)), para proporcionar alivio sintomático. La candidiasis perianal puede tratarse con nistatina (v. [cap. 12](#)). Las hemorroides se tratan, a menudo, mediante la inyección de un agente esclerosante, habitualmente aceite de fenol.

Páncreas y vesícula biliar

Suplementos pancreáticos

Las secreciones del páncreas exocrino contienen enzimas importantes que degradan las proteínas (tripsina o quimotripsina), el almidón (amilasa) y las grasas (lipasa). Todas ellas son esenciales para una digestión eficaz.

La pancreatina es un extracto de páncreas que contiene proteasa, lipasa y amilasa, que se administra por vía oral para compensar la reducción o ausencia de las secreciones exocrinas en la fibrosis quística y después de una pancreatectomía, una gastrectomía total o una pancreatitis crónica. La pancreatina se inactiva en presencia del ácido gástrico y, en consecuencia, se recomienda tomar precauciones para optimizar la liberación de la pancreatina en el duodeno.

Lo mejor es tomar los preparados de pancreatina con las comidas. Los antihistamínicos H_2 (p. ej., cimetidina) se pueden tomar 1 h antes de tomar la pancreatina para reducir la secreción gástrica de ácido, aunque ahora se dispone de preparados acidorresistentes (formulaciones con cubierta entérica).

Apuntes y sugerencias



Aunque la pancreatina contiene péptidos, que normalmente se degradarían en el estómago, los comprimidos están recubiertos con una capa acidorresistente y sus enzimas y proenzimas poseen resistencia endógena al ácido y a las proteasas, y se activan en el intestino delgado.

Vesícula biliar

La bilis se secreta desde el hígado y se almacena en la vesícula biliar. La bilis contiene colesterol, fosfolípidos y sales biliares. Estas últimas son importantes para mantener el colesterol disuelto. La formación de «cálculos» en la bilis (colelitiasis) es relativamente frecuente y puede bloquear el conducto de drenaje, con la infección e inflamación (colecistitis) consecuentes. La extracción quirúrgica de la vesícula biliar (colecistectomía) ha reemplazado el uso de fármacos para el tratamiento de la litiasis biliar sintomática en la mayoría de los casos, aunque la farmacoterapia sigue siendo idónea para pacientes que no pueden ser tratados por otros medios.

La disolución de los cálculos de colesterol pequeños se realiza mediante la administración a largo plazo por vía oral del ácido biliar ácido ursodesoxicólico.

Ácido ursodesoxicólico

La sal biliar ácido ursodesoxicólico se administra por vía oral y sigue un curso en el organismo paralelo al de las sales biliares endógenas. Actúa disminuyendo la secreción de colesterol en la bilis y la absorción de colesterol desde el intestino.

El efecto neto es la reducción de la concentración de colesterol en la bilis y la tendencia a la disolución de los cálculos existentes. Por tanto, la mayoría de las veces se emplea para diluir los cálculos, aunque también se puede usar para ralentizar la progresión de la cirrosis biliar primaria.

El principal efecto adverso del ácido ursodesoxicólico es la diarrea.

Colestiramina

Esta resina de intercambio aniónico que se administra por vía oral se une a los ácidos biliares en el intestino, evitando su reabsorción y la recirculación enterohepática. Se utiliza para el tratamiento del prurito asociado a la obstrucción biliar parcial y la cirrosis biliar primaria, así como en la hipercolesterolemia.

Resumen del capítulo

- La enfermedad ulcerosa péptica (EUP) está causada habitualmente por *H. pylori*. La erradicación incluye un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y antibióticos.
- Los IBP producen inhibición irreversible de la bomba H^+/K^+ ATPasa; se utilizan para tratar la enfermedad ulcerosa péptica y la enfermedad por reflujo.
- Los antagonistas del receptor H_2 inhiben la secreción gástrica de ácido; se usan para tratar la EUP y la enfermedad por reflujo.
- Los antagonistas del receptor H_1 se emplean para tratar la cinetosis y los antagonistas de $5-HT_3$ son útiles en el postoperatorio.
- El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E que se usa como profilaxis de la úlcera cuando se utilizan AINE.
- Los glucocorticoides y los aminosalicilatos son los principales fármacos usados para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal.
- El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática que se utiliza para tratar la obesidad.

Sistema endocrino y aparato reproductor

Glándula tiroides

Conceptos básicos

Producción de hormonas tiroideas

La glándula tiroides sintetiza y secreta tres hormonas, triyodotironina (T_3), tiroxina (T_4) y calcitonina. Los efectos de las hormonas tiroideas se resumen en el [cuadro 7.1](#). Las células foliculares de la glándula tiroides sintetizan y glucosilan la tiroglobulina antes de secretarla hacia la luz folicular. La yodación de la tiroglobulina está catalizada por la peroxidasa tiroidea y da lugar a la formación de T_4 y T_3 . El yodo necesario para la síntesis de T_3 y T_4 procede principalmente de la dieta, en forma de yoduro. Mediante la acción de una bomba dependiente de la tirotropina, el yoduro se concentra en las células foliculares, donde se convierte en yodo gracias a la peroxidasa tiroidea.

Cuadro 7.1 Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

- Desarrollo fetal (físico y cognitivo)
- Metabolismo basal
- Temperatura corporal
- Frecuencia y contractilidad cardíacas
- Vasodilatación periférica
- Masa eritrocitaria y volumen circulatorio
- Estímulo respiratorio
- Nervios periféricos (reflejos)
- Enzimas metabólicas hepáticas
- Recambio óseo
- Efectos en piel y tejidos blandos

(Modificado de Page et al., 2006.)

Control de la secreción de hormonas tiroideas

El hipotálamo contiene receptores para las hormonas tiroideas que son capaces de detectar y responder al descenso de las concentraciones de T_3 y T_4 , provocando la liberación de hormona liberadora de tirotropina (TRH). La TRH llega al lóbulo anterior de la hipófisis a través de la circulación portal y estimula los receptores de TRH en las células tirótropas, que, a su vez,

secretan hormona estimulante de la tiroides o tiotropina (TSH).

La TSH llega a la glándula tiroides a través de la circulación sistémica y, una vez allí, estimula la secreción de la hormona tiroidea ([fig. 7.1](#)). Tanto la T_3 como la T_4 se unen a las proteínas en el plasma (principalmente, a la globulina fijadora de tiroxina) y menos del 1% de las hormonas tiroideas totales circulan en forma libre. Precisamente, es la forma libre de las hormonas tiroideas la que ejerce los efectos fisiológicos. La actividad biológica de la T_3 es unas cinco veces mayor que la de la T_4 , y la T_4 se convierte en T_3 en algunos tejidos periféricos.

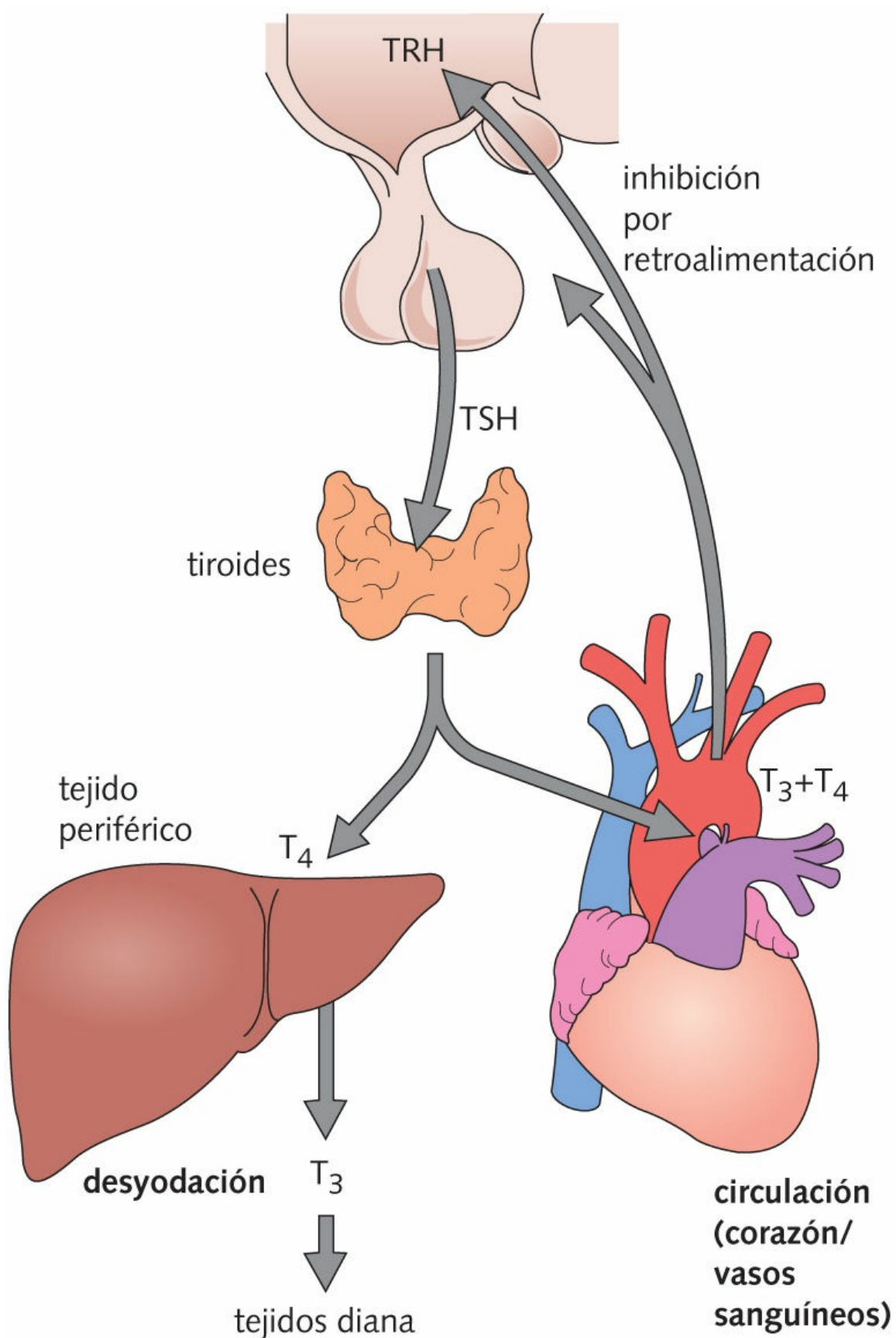


FIG. 7.1 Eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo: control de la síntesis de la hormona tiroidea. *T₃*, triyodotironina; *T₄*, tiroxina; TSH, tiotropina (hormona estimulante de la tiroides); TRH, hormona liberadora de tiotropina. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

La T_3 y la T_4 ejercen un sistema de retroalimentación negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis.

Apuntes y sugerencias



Las pruebas funcionales de laboratorio más modernas miden solo la TSH, si bien se pueden medir también las concentraciones de T_3 y T_4 libres y totales, así como la globulina fijadora de tiroxina.

Disfunción tiroidea

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo, o insuficiencia tiroidea, es una afección relativamente frecuente en los adultos que se asocia a astenia y letargo, aumento de peso, intolerancia al frío, piel seca, bradicardia y alteraciones mentales. Los niños con hipotiroidismo presentan retraso del crecimiento óseo, mientras que la carencia intrauterina también da lugar a retraso mental.

La tiroiditis de Hashimoto es una enfermedad autoinmune que provoca fibrosis de la tiroides. Es la causa más frecuente de hipotiroidismo y, como la mayoría de las enfermedades autoinmunes, es más prevalente en las mujeres. El mixedema también tiene un origen inmunitario y representa la forma más grave de hipotiroidismo, llegando, en ocasiones, a un estado de coma.

La resistencia a la hormona tiroidea y la disminución de la secreción de TSH también producen síntomas de hipotiroidismo.

Las causas de hipotiroidismo se resumen en la [tabla 7.1](#).

Tabla 7.1

Causas de hipotiroidismo

Primario	Tiroiditis linfocitaria crónica (enfermedad de Hashimoto) Tiroiditis subaguda Tiroiditis indolora (tiroiditis posparto) Ingestión de yodo radiactivo Posttiroidectomía Déficit o exceso de yodo Defectos congénitos de la síntesis de hormonas tiroideas
Secundario	Enfermedad hipofisaria
Tejidos diana	Resistencia a las hormonas tiroideas

(Modificado de Page et al., 2006.)

Tratamiento del hipotiroidismo

El único tratamiento eficaz del hipotiroidismo, salvo que se deba a carencia

de yodo (que se trata con yoduro), es administrar las propias hormonas tiroideas como terapia restitutiva.

Levotiroxina

La tiroxina se administra como levotiroxina sódica en el tratamiento de mantenimiento. Tiene una semivida de 6 días y tarda hasta 9 días en producir su efecto máximo.

Mecanismo de acción. La levotiroxina se convierte a T_3 *in vivo* para remplazar a la hormona endógena.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Hipotiroidismo.

Contraindicaciones. La levotiroxina no debe administrarse a personas con tirotoxicosis y debe usarse con precaución en caso de enfermedad cardiovascular.

Efectos adversos. Arritmias, taquicardia, dolor anginoso, calambres, cefalea, intranquilidad, sudoración y pérdida de peso.

Régimen terapéutico. La dosis inicial de levotiroxina sódica no debe ser mayor de 100 μg al día (reducir esta dosis en ancianos y en pacientes con enfermedad cardiovascular) y se aumentará en 25-50 μg cada 4 semanas hasta alcanzar la dosis de 100-200 μg .

Liotironina sódica (L-triyodotironina sódica)

Dado que la liotironina solo se une en una pequeña proporción a la globulina transportadora de tiroxina, ofrece un inicio del efecto más rápido y una duración de acción más corta que la de la levotiroxina.

Mecanismo de acción. La liotironina se metaboliza con rapidez *in vivo* a T_3 . Tiene una semivida de 2-5 días y un inicio del efecto máximo en 1-2 días.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. La liotironina se administra para el hipotiroidismo grave, en el que se necesita un efecto rápido.

Contraindicaciones. La liotironina no debe administrarse a personas con problemas cardiovasculares.

Efectos adversos. Arritmias, taquicardia, dolor anginoso, calambres, cefalea, intranquilidad, sudoración y pérdida de peso.

Régimen terapéutico. La dosis de liotironina sódica debe aumentarse gradualmente, igual que la de la levotiroxina sódica (20 μg de liotironina sódica equivalen a 100 μg de levotiroxina sódica). La liotironina por vía intravenosa es el fármaco de elección para el tratamiento de urgencia del coma mixedematoso (hipotiroidismo).

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo, o exceso de la función tiroidea, es consecuencia de una producción excesiva de hormonas endógenas o de la exposición a un exceso de hormonas exógenas. Los síntomas son los siguientes: aumento del

metabolismo basal (MB) con la consiguiente pérdida de peso, aumento del apetito, aumento de la temperatura corporal y sudoración, así como nerviosismo, temblor y taquicardia.

La enfermedad de Graves (bocio tóxico difuso) es la causa más frecuente de hipertiroidismo. Se trata de una enfermedad autoinmune causada por la activación de los receptores de TSH mediada por autoanticuerpos que da lugar al aumento de tamaño de la glándula y, por tanto, a una producción excesiva de hormonas. Los pacientes con enfermedad de Graves pueden presentar los signos oftálmicos clásicos (p. ej., exoftalmos).

El bocio nodular tóxico es la segunda causa más frecuente de hipertiroidismo. Se debe a un adenoma aislado (adenoma hiperfuncionante) o a adenomas múltiples (bocio multinodular).

Las causas del hipertiroidismo se resumen en el [cuadro 7.2](#).

Cuadro 7.2 Causas de hipertiroidismo

- Aporte exógeno de hormonas tiroideas
- Bocio tóxico difuso (enfermedad de Graves)
- Adenoma hiperfuncionante (nódulo tóxico)
- Bocio multinodular tóxico
- Tiroiditis indolora
- Tiroiditis subaguda
- Adenoma secretor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)
- Tumores secretores de gonadotropina coriónica humana (hCG)

(Modificado de Page et al., 2006.)

Nota clínica



La Sra. Akasaki, de 41 años, acude a su médico general con temblor y pérdida de peso de 6,5 kg en 4 semanas, a pesar del aumento del apetito. Admite una sensación de calor y sudoración, tanto de día como de noche, que ha afectado al sueño. En la exploración se detecta un bocio difuso. El pulso es rápido y la paciente presenta un exoftalmos apreciable. La prueba de embarazo es negativa. Se obtiene una muestra de sangre, en la que se observa elevación sérica de T_3 y T_4 con disminución de TSH. Se diagnostica hipertiroidismo. La paciente recibe propranolol para sus síntomas y comienza a recibir carbimazol para suprimir la función tiroidea. Se le indica que avise si nota dolor de garganta y se le realiza un análisis de sangre para asegurarse de que no tiene neutropenia, un posible y peligroso efecto secundario del tratamiento con carbimazol. Si hiciera falta otro tratamiento adicional para el exoftalmos, en ocasiones se utilizan glucocorticoides.

Tratamiento del hipertiroidismo

El hipertiroidismo se trata la mayor parte de las veces con fármacos. La cirugía se utiliza solo cuando hay problemas mecánicos debidos a la compresión de la tráquea por la tiroides.

Tioureilenos

Los tioureilenos son los fármacos de primera elección para el tratamiento del hipertiroidismo. El carbimazol, el tiamazol y el propiltiouracilo (PTU) son ejemplos de tioureilenos.

En el organismo, el carbimazol se convierte con rapidez al compuesto activo tiamazol.

Mecanismo de acción. Los tioureilenos inhiben la peroxidasa tiroidea, con la reducción consecuente de la síntesis y almacenamiento de la hormona tiroidea (v. [fig. 7.2](#)). Los efectos del PTU pueden tardar varias semanas en manifestarse, ya que el organismo dispone de depósitos de T_3 y T_4 . El PTU también inhibe la pérdida de yodo periférica que sufre la T_4 para pasar a T_3 .

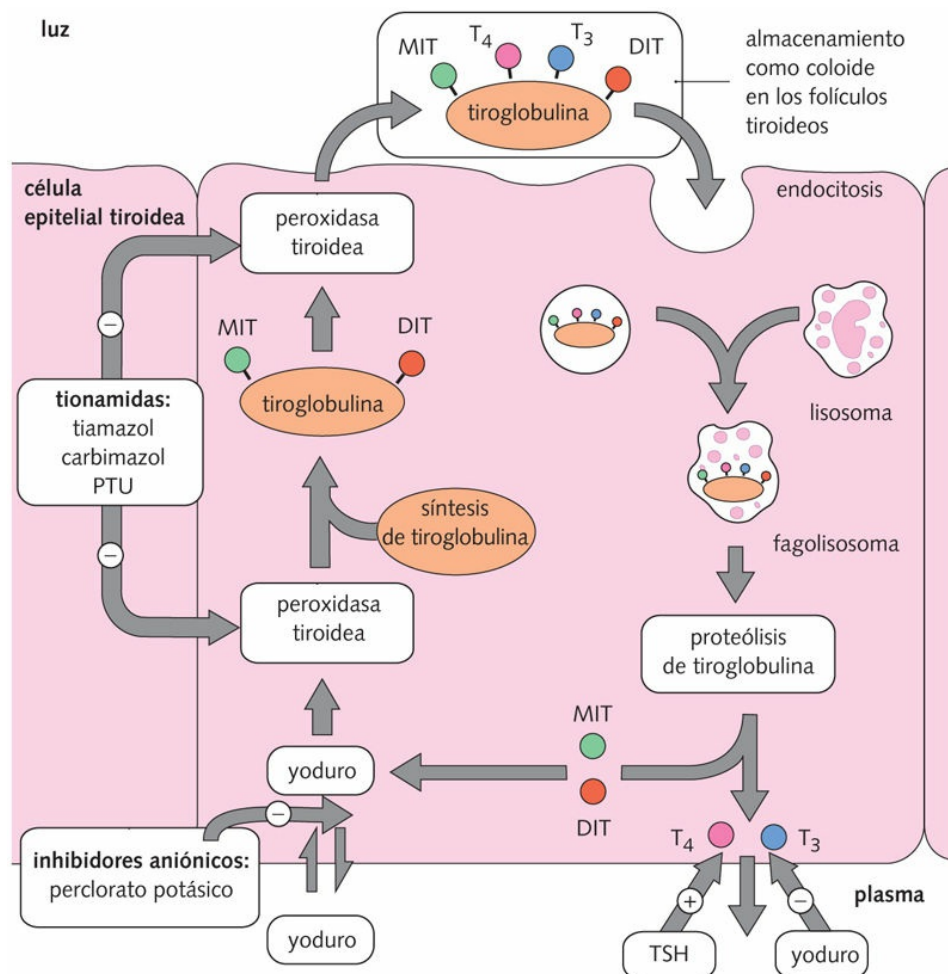


FIG. 7.2 Síntesis de hormonas tiroideas y lugar de acción de algunos fármacos antitiroideos. *DIT*, diiodotirosina; *MIT*, monoyodotirosina; *PTU*, propiltiouracilo; T_3 , triiodotironina; T_4 , tiroxina; *TSH*, hormona estimulante de la tiroides.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los tioureilenos se utilizan para el tratamiento del hipertiroidismo. En los pacientes sensibles a carbimazol se utiliza PTU.

Contraindicaciones. Los tioureilenos no deben administrarse a personas con un bocio de gran tamaño. El PTU debe administrarse en dosis reducidas en caso de insuficiencia renal.

Efectos adversos. Náuseas y cefalea, reacciones alérgicas, como erupciones cutáneas, hipotiroidismo y, en raras ocasiones, hepatotoxicidad y alopecia. Los efectos adversos más peligrosos son neutropenia y agranulocitosis secundarias a mielodepresión; son relativamente infrecuentes y son reversibles al finalizar el tratamiento.

Régimen terapéutico. El carbimazol se administra en dosis de 20-60 mg al día hasta que el paciente esté eutiroides (4-11 semanas más tarde); después, la dosis se reduce progresivamente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5-15 mg al día. El tratamiento se administra normalmente durante 18 meses. El PTU se administra en dosis de 300-600 mg al día hasta que el paciente esté eutiroides; después, se reduce la dosis progresivamente hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 50-150 mg al día.

Inhibidores aniónicos

El yodo, el yoduro y el perclorato potásico son ejemplos de fármacos inhibidores aniónicos.

El perclorato potásico inhibe la captación de yodo por la tiroides (v. [fig. 7.2](#)), pero ya no se utiliza, debido al riesgo de anemia aplásica.

El yoduro es el tratamiento que actúa más rápidamente frente a la tirotoxicosis, por lo que se usa en las crisis tirotóxicas (tormenta tiroidea). El yoduro también se utiliza para preparar a los pacientes hipertiroides para la resección quirúrgica de la glándula.

Mecanismo de acción. El yodo y el yoduro inhiben la conversión de T_4 a T_3 e inhiben la secreción de hormonas tiroideas. También reducen el tamaño y la vascularización de la glándula, un efecto que resulta evidente después de 10-14 días de tratamiento.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Tratamiento de la tirotoxicosis en el preoperatorio y cáncer de tiroides.

Contraindicaciones. El yodo y el yoduro no deben administrarse a embarazadas o mujeres en período de lactancia, ya que pueden causar bocio en los lactantes.

Efectos adversos. El yodo y el yoduro pueden causar reacciones de hipersensibilidad, con erupción cutánea, cefalea, lagrimeo, conjuntivitis, laringitis y bronquitis. Con el tratamiento a largo plazo, pueden presentarse insomnio e impotencia.

Régimen terapéutico. El yodo y el yoduro se administran durante los 10-14 días previos a una tiroidectomía parcial, junto con carbimazol y con PTU. No deben administrarse a largo plazo, ya que el yodo va perdiendo su eficacia.

Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos

El propranolol y el atenolol son ejemplos de fármacos antagonistas de los receptores β -adrenérgicos. Se utilizan para atenuar los síntomas debidos al aumento de concentraciones de la hormona tiroidea y al efecto del aumento de la cantidad de los receptores adrenérgicos causado por la hormona tiroidea. Son útiles para atenuar los síntomas y signos asociados al hipertiroidismo.

Mecanismo de acción. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos reducen la taquicardia, el metabolismo basal, el nerviosismo y el temblor.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Crisis tirotóxicas y en el preoperatorio de cirugía tiroidea.

Contraindicaciones. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos no deben administrarse a los pacientes asmáticos.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos se describen en el [capítulo 4](#).

Yodo radiactivo

El uso del yodo radiactivo para tratar el hipertiroidismo no se considera clásicamente un tratamiento farmacológico, si bien se utiliza en el tratamiento de algunos trastornos tiroideos. La captación de los isótopos de yodo también se utiliza como prueba diagnóstica de la función tiroidea. El yodo radiactivo emite una radiación que es absorbida por el tejido tiroideo, ejerciendo una intensa acción citotóxica sobre los folículos tiroideos, con destrucción significativa del tejido. Posteriormente, el hipotiroidismo provocado por el yodo radiactivo se trata fácilmente con terapia hormonal restitutiva.

Apuntes y sugerencias



La amiodarona es rica en yodo y puede causar hipertiroidismo o hipotiroidismo. Se deben realizar pruebas de función tiroidea antes de prescribir la amiodarona y cada 6 meses durante el tratamiento. Se debe suspender la amiodarona si la tirotoxicosis o el hipotiroidismo son refractarios al tratamiento.

Páncreas endocrino y diabetes mellitus

Control de la glucosa plasmática

La glucemia se mantiene en un valor de aproximadamente 5 mmol/l y normalmente no excede de los 8 mmol/l. Una concentración de glucosa plasmática de 2,2 mmol/l o más baja puede provocar un coma hipoglucémico y muerte debido a una falta de aporte energético al encéfalo. Una glucosa plasmática mayor de 10 mmol/l excede el umbral renal de eliminación de glucosa, por lo que aparecerá glucosa en la orina y, en consecuencia, diuresis osmótica.

Los islotes de Langerhans, situados en el páncreas, contienen receptores de glucosa y secretan las hormonas glucagón e insulina. Esas hormonas son reguladoras a corto plazo de la glucosa plasmática, con efectos opuestos entre sí. Además, su liberación está influida por las hormonas digestivas y los nervios autónomos.

Los receptores de glucosa también se encuentran en el núcleo ventromedial y las áreas laterales del hipotálamo. Pueden regular el apetito y la alimentación, y también estimulan indirectamente la liberación de varias hormonas, como la adrenalina, la hormona del crecimiento y el cortisol; todas ellas influyen en el metabolismo de la glucosa.

Las hormonas involucradas en la regulación de la glucemia tienen como dianas el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo.

Insulina

La insulina es un péptido de 51 aminoácidos compuesto por una cadena α y una β unidas por enlaces disulfuro. Tiene una semivida de 3-5 min y se metaboliza en gran medida en el hígado (40-50%), pero también en los riñones y músculos.

En respuesta a glucemias altas (como sucede después de una comida), y también a glucosamina, aminoácidos, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y sulfonilureas, las células β del páncreas endocrino secretan insulina junto con el péptido C.

La liberación de insulina está mediada por canales de potasio dependientes de adenosina trifosfato (ATP) situados en la membrana de las células β , que se cierran en respuesta a la elevación del ATP y la disminución del adenosina difosfato, respectivamente, en el citoplasma, con despolarización de la membrana y la consiguiente activación de la entrada de calcio en la célula mediante canales de calcio dependientes del voltaje y la posterior liberación de insulina (fig. 7.3).

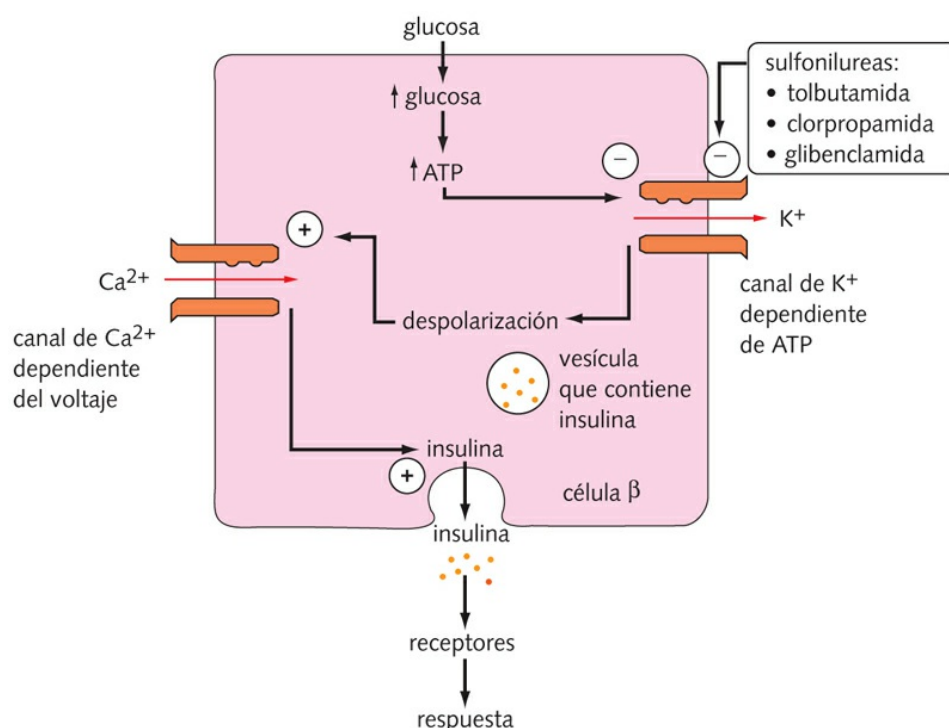


FIG. 7.3 Mecanismo de secreción de insulina desde las células β pancreáticas. ATP, adenosina trifosfato.

La liberación de insulina se inhibe por glucemias bajas, hormona de crecimiento, glucagón, cortisol y activación del sistema nervioso simpático. Los efectos de la insulina se resumen en la [tabla 7.2](#).

Tabla 7.2

Efectos metabólicos de la insulina en la homeostasia energética

Hidratos de carbono	Aumento del transporte de glucosa Aumento de la síntesis de glucógeno Aumento de la glucólisis Inhibición de la gluconeogénesis
Grasas	Aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa Aumento del almacenamiento de grasa en los adipocitos Inhibición de la lipólisis (lipasa sensible a hormonas) Aumento de la síntesis de lipoproteínas hepáticas Inhibición de la oxidación de ácidos grasos
Proteínas	Aumento de la síntesis de proteínas Aumento del transporte de aminoácidos

(Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. Integrated Pharmacology, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Nota clínica



La Sra. Rait, una mujer de 52 años, acude a su médico general con poliuria, polidipsia e infecciones frecuentes en el último mes. Actualmente fuma y

tiene la presión arterial elevada. Tiene antecedentes familiares de ictus. Presenta glucosuria y la glucemia venosa aleatoria es 12 mmol/l. La hemoglobina A1c (HbA1c) es del 7%. La función renal es normal y se inicia el tratamiento con metformina para controlar la concentración de glucosa. Se le recomienda que deje de fumar, que haga más ejercicio y que elimine los alimentos azucarados y ricos en hidratos de carbono. También se prescribe ramipril para la presión arterial. Se mide la HbA1c a los 3 meses y, si la glucemia siguiera elevada, se podría añadir una sulfonilurea de acción corta.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se caracteriza por la incapacidad para regular la glucosa plasmática dentro del intervalo normal. El déficit de insulina puede ser absoluto o relativo, y produce hiperglucemia, glucosuria (glucosa en orina), poliuria (producción de volúmenes importantes de orina diluida) asociada a la depleción de potasio celular y polidipsia (sed intensa), además de pérdida de peso.

Hay dos tipos principales de diabetes mellitus:

- Diabetes tipo 1 (carencia absoluta de insulina).
- Diabetes tipo 2 (resistencia a la insulina).

Además, se considera que las embarazadas que nunca han tenido diabetes antes, pero que tienen valores elevados de glucemia durante el embarazo, tienen diabetes gestacional, que afecta al 4% de los embarazos. También hay diabetes juvenil de inicio en la edad adulta y diabetes causada por enfermedades pancreáticas o inducida por medicamentos.

Los pacientes con diabetes tipo 1 o 2 tienen aumento del riesgo de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares, neuropatía periférica y autónoma, nefropatía y retinopatía a largo plazo.

Diabetes tipo 1

En la diabetes tipo 1, las células β pancreáticas son destruidas por un ataque autoinmune mediado por linfocitos T y, como consecuencia, se produce una incapacidad completa de secretar insulina. Además de poliuria, polidipsia y pérdida de peso, la carencia de insulina produce atrofia muscular por un aumento de la degradación y la reducción de la síntesis de proteínas. Cuando no hay insulina hay una degradación acelerada de la grasa a acetyl-CoA, que se transforma en acetoacetato y β -hidroxiacetato (que causan acidosis) y acetona (una cetona), lo que hace que los pacientes con diabetes tipo 1 tengan riesgo de cetoacidosis diabética, una urgencia. Algunos pacientes no tratados tienen una glucosa plasmática de hasta 100 mmol/l y la producción de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos provoca cetonuria y acidosis metabólica. Los líquidos corporales se vuelven hipertónicos, con la

consiguiente deshidratación celular, y los pacientes tienen riesgo de coma hiperosmolar.

Los pacientes diagnosticados de diabetes tipo 1 habitualmente son jóvenes y generalmente no son obesos. Muchas veces tienen predisposición genética.

Diabetes tipo 2

En la diabetes tipo 2 los pacientes tienen resistencia periférica a la insulina y disminución de la secreción de insulina. Como media, el 50% de las células β aún se mantienen activas. Los pacientes con diabetes tipo 2 suelen ser obesos y físicamente inactivos, y habitualmente son adultos. La incidencia aumenta progresivamente con la edad, a medida que se deteriora la función de las células β . La cetosis es menos frecuente en la diabetes tipo 2, ya que la producción de cetonas se inhibe por las pequeñas cantidades de insulina que produce el páncreas. Un estado hiperglucémico hiperosmolar es el equivalente en la diabetes tipo 2 a la cetoacidosis y aparece cuando los pacientes con diabetes tipo 2 tienen una enfermedad concomitante que reduce la ingesta de líquidos. Se caracteriza por hiperglucemia, hiperosmolaridad y deshidratación, sin una cetoacidosis llamativa. Tiene una tasa de mortalidad elevada, aunque si se diagnostica precozmente, responde con rapidez a la administración de líquidos e insulina.

Diabetes mellitus secundaria

La diabetes mellitus secundaria, que no debe confundirse con la diabetes tipo 2, es responsable de menos del 2% de todos los casos nuevos de diabetes y se debe generalmente a una enfermedad pancreática (pancreatitis, carcinoma o fibrosis quística), a una enfermedad endocrina (síndrome de Cushing o acromegalia) o puede ser inducida por fármacos (después del tratamiento con diuréticos tiazídicos o corticoides).

Tratamiento de la diabetes mellitus

Insulina

El objetivo de los preparados de insulina exógena es imitar los niveles basales de la insulina endógena, así como el aumento de la secreción de insulina inducido por las comidas. La insulina es esencial para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y muchas veces se utiliza en pacientes con diabetes tipo 2 junto con otros antidiabéticos orales.

Actualmente, los medicamentos de insulina contienen en su mayoría insulina humana (recombinante); sin embargo, también existen preparados de origen bovino. La insulina se comercializa en preparados de acción corta, intermedia y de acción prolongada ([tabla 7.3](#)).

Tabla 7.3

Preparados de insulina

Preparado de insulina	Acción	Tiempo hasta la actividad máxima (h)	Duración (h)
Insulina de acción rápida	Muy rápida	0-2	3-4
Insulina de acción corta	Rápida	1-3	3-7
Insulina isofánica	Intermedia	2-12	12-22
Suspensión de insulina zinc	Prolongada	4-24	24-28

Las insulinas de acción corta son solubles. Estos preparados son los que más se parecen a la insulina endógena y pueden administrarse por vía intravenosa en el hospital. Las insulinas de acción rápida aspart y lispro tienen un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta que la insulina de acción corta tradicional.

Las insulinas de acción intermedia y prolongada no son tan solubles como los preparados de acción corta. Su solubilidad disminuye al precipitar la insulina con zinc o protamina (una proteína básica), lo que prolonga su liberación en el torrente sanguíneo después de la inyección subcutánea de un preparado de depósito.

Mecanismo de acción. Los preparados de insulina imitan la insulina endógena.

Vía de administración. La insulina siempre debe administrarse por vía parenteral (por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea), ya que es un péptido y, por tanto, se metaboliza en el tubo digestivo. La insulina de acción corta se administra por vía intravenosa en caso de urgencia, pero la administración de los preparados de insulina como tratamiento de mantenimiento se realiza normalmente por vía subcutánea.

Indicaciones. Diabetes tipo 1.

- Diabetes tipo 2. A largo plazo aproximadamente un tercio de los pacientes llega a requerir insulina. Los pacientes habitualmente necesitan insulina si el tratamiento máximo, con una combinación de antidiabéticos orales, no controla lo suficiente la glucemia.
- Diabetes gestacional, si la dieta por sí sola no controla la glucemia.
- Tratamiento urgente de la hiperpotasemia (se administra con glucosa para reducir el K^+ extracelular mediante su redistribución en las células).

Efectos adversos. Reacciones locales y, en sobredosis, hipoglucemia. En raras ocasiones, puede haber resistencia inmunitaria. Puede haber hiperglucemia de rebote después de la hipoglucemia inducida por la insulina por la liberación de hormonas contrarreguladoras.

Régimen terapéutico. Se utilizan diversos regímenes en función de las necesidades y la edad del paciente:

- Insulina de acción corta (p. ej., lispro): tres veces al día (antes del

desayuno, comida y cena) e insulina de acción intermedia (p. ej., insulina isofánica) al acostarse.

- Mezcla de insulina de acción corta e insulina de acción intermedia: dos veces al día, antes de las comidas.
- Mezcla de insulina de acción corta e insulina de acción intermedia antes del desayuno; insulina de acción corta antes de la cena, e insulina de acción intermedia antes de acostarse.
- La mezcla de insulina de acción corta e insulina de acción intermedia antes del desayuno es adecuada para algunos pacientes con diabetes tipo 2 que necesitan insulina.
- Se puede conseguir un mejor control de la glucemia con múltiples inyecciones diarias de análogos de insulina de acción rápida administrados con las comidas y un análogo de insulina basal (p. ej., glargina) inyectado una vez al día.

Notas terapéuticas. En la actualidad, existen medicamentos que contienen mezclas de insulinas de acción corta y de acción intermedia y prolongada, lo que permite una única autoadministración al día.

Hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes orales actúan reduciendo la glucosa plasmática. Las biguanidas y las sulfonilureas son los principales hipoglucemiantes orales, pero también hay otros fármacos más modernos en este grupo que se prescriben mucho y se resumen en la [tabla 7.4](#).

Tabla 7.4

Resumen de los antidiabéticos prescritos habitualmente

Familia de fármacos	Agonista de GLP-1	Biguanida	Sulfonilurea	Tiazolidinadionas	Inhibidores de la DPP-4
Ejemplo	Exenatida	Metformina	Glibenclamida	Pioglitazona	Sitagliptina
Administración	Inyección subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral
Mecanismo de acción		Aumenta la captación de glucosa Reduce la gluconeogénesis	Estimula la secreción de insulina y reduce la glucosa plasmática	Aumentan la sensibilidad a la insulina	Estimulan la secreción de insulina Potencian las incretinas endógenas
Efecto sobre el peso	Pérdida de peso	Pérdida de peso	Aumento de peso	Aumento de peso	Efecto neutro sobre el peso
Efectos adversos importantes	Acidosis láctica		Hipoglucemia	Riesgo de edema, fracturas y cáncer de vejiga	Pancreatitis

GLP-1, péptido similar al glucagón tipo 1; DPP-4, dipeptidilpeptidasa-4.

Biguanidas

La metformina es el único fármaco de esta clase que se utiliza en la práctica clínica.

Mecanismo de acción. La metformina aumenta la utilización periférica de glucosa, incrementando su captación y disminuyendo la gluconeogénesis. Reduce la producción hepática de glucosa inhibiendo el complejo de la cadena respiratoria mitocondrial. La metformina también reduce la absorción de hidratos de carbono en el intestino e incrementa la oxidación de ácidos grasos. Para actuar, la metformina necesita la presencia de insulina endógena; por tanto, los pacientes deben tener algunas células β funcionantes.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Diabetes tipo 2, cuando la dieta no ha sido eficaz; se utiliza como indicación no incluida en la ficha técnica para el tratamiento de la diabetes gestacional.

La metformina se asocia a una mejor evolución en pacientes con diabetes e insuficiencia cardíaca compensada.

Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico asociado a resistencia a la insulina.

Contraindicaciones. La metformina no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática o renal grave (por el riesgo de acidosis láctica) o en estado de shock.

Efectos adversos. Trastornos digestivos relacionados con la dosis (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea), acidosis láctica y descenso de la absorción de vitamina B₁₂.

Notas terapéuticas. La metformina se administra en dosis divididas hasta una dosis máxima de 2 g al día. Puede usarse sola o combinada con otros antidiabéticos orales. La metformina debe tomarse con las comidas o después de estas. La metformina produce anorexia y favorece la pérdida de peso; por tanto, es una buena opción en pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2.

Sulfonilureas

La glicazida, la tolbutamida, la clorpropamida y la glibenclamida son ejemplos de sulfonilureas.

Mecanismo de acción. Las sulfonilureas bloquean los canales de potasio dependientes de ATP de la membrana de las células β pancreáticas, provocando su despolarización, la entrada de calcio y la liberación de insulina. El efecto global de las sulfonilureas es estimular la secreción de insulina y así reducir la glucosa plasmática.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Las sulfonilureas se utilizan en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con actividad residual de las células β .

Contraindicaciones. Mujeres embarazadas o en período de lactancia, o personas con cetoacidosis. Las sulfonilureas de acción prolongada (clorpropamida o glibenclamida) deben evitarse en ancianos y en personas con insuficiencia renal o hepática, ya que estos fármacos pueden inducir

hipoglucemia.

Efectos adversos. Hipoglucemia, que puede ser grave y prolongada. Aumento de peso, reacciones de sensibilidad con erupción cutánea, trastornos digestivos, cefalea; sofocos después de consumir alcohol; aunque es infrecuente, toxicidad sobre la médula ósea, que puede ser grave.

Régimen terapéutico. La tolbutamida se administra en dosis de 500 mg dos o tres veces al día y dura 6 h; la clorpropamida se administra en dosis de 100-250 mg al día y dura 12 h, y la glibenclamida se administra en dosis de 2,5-15 mg al día y dura 12 h.

Interacción medicamentosa



Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la trimetoprima y el alcohol pueden producir hipoglucemia grave cuando se prescriben conjuntamente con una sulfonilurea. Las dosis elevadas de diuréticos tiazídicos y glucocorticoides reducen la acción de las sulfonilureas. Por tanto, en estos casos se debe monitorizar la glucemia.

Inhibidores de la α -glucosidasa

La acarbosa es el único fármaco disponible de esta clase.

Mecanismo de acción. La acarbosa inhibe las α -glucosidasas intestinales y retrasa la absorción del almidón y la sacarosa, reduciendo el aumento posprandial de la glucemia.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Diabetes mellitus mal controlada con dieta solamente o en combinación con otros hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna y enfermedad intestinal.

Efectos adversos. Flatulencia y diarrea.

Notas terapéuticas. Como la metformina, la acarbosa es particularmente útil en los pacientes diabéticos obesos.

Tiazolidinadionas

La rosiglitazona y la pioglitazona pertenecen a las tiazolidinadionas. La pioglitazona es el único fármaco que se sigue utilizando en la práctica clínica.

Mecanismo de acción. Estos fármacos se unen a un receptor que se encuentra principalmente en el tejido adiposo (así como en el músculo y el hígado) e incrementan la lipogénesis y la captación de ácidos grasos y glucosa. Se cree que reducen la resistencia periférica a la insulina, lo que disminuye la glucosa plasmática, porque incrementa la eficacia de la insulina endógena. Aunque la pioglitazona tarda 2-3 meses en alcanzar su efecto máximo, puede reducir la necesidad de insulina exógena en un 30%.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Diabetes tipo 2 mal controlada con dieta solamente, en monoterapia o combinada con una sulfonilurea o con metformina.

Contraindicaciones. Insuficiencia hepática o antecedentes de insuficiencia cardíaca, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos. Molestias digestivas y aumento de peso y retención de líquidos. Pueden provocar insuficiencia hepática. Aumento del riesgo de fracturas, enfermedad cardiovascular y cáncer de vejiga si se usa a largo plazo.

Notas terapéuticas. Antes de prescribir pioglitazona, un médico con experiencia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debe realizar pruebas funcionales hepáticas.

Gliptinas

La sitagliptina, la vildagliptina, la saxagliptina y la linagliptina son fármacos que inhiben competitivamente la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4).

Mecanismo de acción. Reducen la glucemia potenciando las incretinas endógenas agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), que estimulan la secreción de insulina.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Diabetes tipo 2.

Contraindicaciones. Cetoacidosis, pancreatitis aguda.

Efectos adversos. Habitualmente se toleran bien, aunque pueden producir molestia digestiva y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca. Riesgo de pancreatitis. Efecto neutro sobre el peso.

Agonistas de GLP-1

La exenatida y la liraglutida son agonistas de GLP-1.

Mecanismo de acción. Reducen la glucemia aumentando la secreción de insulina, suprimiendo la secreción de glucagón y ralentizando el vaciado gástrico.

Vía de administración. Indicación subcutánea.

Indicaciones. Pacientes obesos con diabetes tipo 2 que no han conseguido reducir la glucemia a pesar del tratamiento dual.

Contraindicaciones. Cetoacidosis, enfermedad gastrointestinal grave.

Efectos adversos. Molestia digestiva, pancreatitis.

Notas terapéuticas. Los agonistas del GLP-1 producen una pérdida de peso pequeña. Se administran dos veces al día antes de las comidas. Se puede administrar una versión de liberación modificada en inyección semanal y se utilizan combinadas con metformina y una sulfonilurea en pacientes obesos con diabetes tipo 2 mal controlados.

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa

La dapagliflozina y la canagliflozina son ejemplos de inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2).

Mecanismo de acción. Estos fármacos inhiben el SGLT, lo que permite que el riñón excrete mayores cantidades de glucosa porque se inhibe la reabsorción

de glucosa.

Vía de administración. Oral

Indicaciones. Se utilizan como terapia dual, con metformina, en adultos con diabetes tipo 2 que no toleran las sulfonilureas.

Contraindicaciones. Cetoacidosis, lactancia materna y embarazo, insuficiencia renal grave.

Efectos adversos. Hipoglucemia, infecciones urinarias, candidiasis, poliuria e hipotensión.

Notas terapéuticas. Antes de prescribir un inhibidor del SGLT2 se debe medir la función renal, y se debe vigilar cada año.

Dieta y reposición de líquidos

Control dietético

El control dietético es importante tanto para la diabetes tipo 1 como para la tipo 2.

La dieta tiene como objetivo obtener las calorías a partir de los siguientes componentes y en las siguientes cantidades:

- Un 50% de hidratos de carbono (de absorción lenta).
- Un 35% de grasa.
- Un 15% de proteínas.

Con este régimen se pretende reducir la ingesta total de grasa y aumentar las proteínas y los alimentos ricos en fibra, puesto que enlentecen la velocidad de absorción desde el intestino.

Deben evitarse los azúcares simples, como los que se encuentran en las bebidas dulces y la bollería. Las comidas deben ser de escasa cantidad y regulares, es decir, evitándose las grandes oscilaciones de la glucemia.

Terapia de rehidratación

Los pacientes habitualmente presentan de manera aguda valores muy elevados de glucemia y necesitan un remplazo de líquido significativo porque su déficit de líquidos puede ascender hasta los 7-8 l, debido al efecto diurético de la hiperglucemia. La terapia de rehidratación es esencial para recuperar el equilibrio de líquidos y electrolitos, y es prioritaria a la administración de insulina.

La hiperpotasemia es una consecuencia frecuente y grave de la falta de insulina que tienen los pacientes que consultan con concentraciones de glucosa elevadas de forma aguda. Esto se debe a que el potasio necesita insulina para entrar en las células. Sin embargo, cuando se administra insulina, el potasio sigue a la glucosa hacia el interior de las células y la hipopotasemia se convierte en un peligro. Por tanto, es importante monitorizar el K^+ plasmático cuando se trata a pacientes con estado

hiperglucémico hiperosmolar y se debe reponer en consecuencia.

Los pacientes diabéticos también tienen riesgo de desarrollar acidosis metabólica debido a la producción de cetonas.

Nota clínica



Un paciente de 19 años con diabetes tipo 1 consulta en el servicio de urgencias por sensación de malestar general con vómitos. Recientemente ha iniciado el segundo año en la universidad y la administración de insulina ha sido errática. En la exploración parece deshidratado y su aliento tiene olor dulce. La glucemia es 20 mmol/l y tiene 3,2 mmol/l de cetonas en orina. La gasometría venosa da un pH de 7,25, indicativo de acidosis. Se le diagnostica cetoacidosis diabética y se le administran por vía intravenosa múltiples bolsas de cloruro sódico al 0,9%. Además, se le administra insulina intravenosa y se monitoriza la glucemia. También se mide la concentración de potasio y, una vez que cae hasta el intervalo normal, se aporta potasio con el líquido. Cuando ya puede comer y beber y ya no tiene acidosis es atendido por la enfermera especialista en diabetes, que le informa de la importancia de utilizar correctamente la insulina, y se le da de alta domiciliaria con su régimen de insulina normal.

Hipoglucemia

La hipoglucemia es relativamente frecuente en los pacientes con diabetes que reciben insulina y sulfonilureas.

Los síntomas de hipoglucemia están mediados por el sistema nervioso simpático y son los siguientes: sudoración, temblor, ansiedad y alteración de la consciencia.

La anamnesis puede demostrar que el paciente no ha comido según lo programado, ha hecho demasiado ejercicio o se ha administrado demasiada insulina. Debe comprobarse que la hipoglucemia no ha sido precipitada por la administración simultánea de un nuevo fármaco.

El tratamiento depende del nivel de consciencia del paciente. Si está alerta, la glucosa puede administrarse por vía oral en forma de jarabe o simplemente como azúcar. Si el nivel de consciencia está alterado, la administración oral de glucosa es peligrosa y existe riesgo de aspiración. En esta situación, la glucosa debe administrarse por vía intravenosa o puede administrarse glucagón por vía intramuscular o intravenosa.

Glucosa (monohidrato de dextrosa)

La glucosa se administra por vía parenteral en forma de monohidrato de dextrosa.

Mecanismo de acción. La dextrosa imita la glucosa endógena y es utilizada por las células.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Hipoglucemia, formando parte de la terapia de rehidratación.

Contraindicaciones. Hiperglucemia.

Efectos adversos. Irritación venosa y tromboflebitis. Puede producirse hipopotasemia.

Notas terapéuticas. La glucosa también se comercializa en forma de varios preparados orales, aunque, para poder utilizarlos, el paciente también debe estar alerta y consciente, ya que, en caso contrario, puede producirse una aspiración.

Glucagón

El glucagón es una hormona polipeptídica secretada normalmente por las células α del páncreas.

Mecanismo de acción. El glucagón actúa en el hígado para convertir el glucógeno en glucosa y para sintetizar glucosa a partir de precursores distintos a los hidratos de carbono (gluconeogénesis). El efecto global es el aumento de las concentraciones plasmáticas de la glucosa.

Vía de administración. Parenteral.

Indicaciones. Hipoglucemia inducida por insulina.

Contraindicaciones. Feocromocitoma.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, diarrea e hipopotasemia.

Notas terapéuticas. A diferencia de la administración de glucosa por vía intravenosa, el personal no médico puede administrar fácilmente el glucagón y el paciente puede llevarlo consigo en una jeringa precargada.

Corticoides suprarrenales

Conceptos básicos

La corteza suprarrenal secreta varias hormonas esteroideas hacia el torrente sanguíneo, que se dividen por sus acciones en dos clases principales: mineralocorticoides y glucocorticoides.

La aldosterona es el mineralocorticoide principal y se sintetiza en la zona glomerular. Afecta al equilibrio hidroelectrolítico y produce una retención de sal.

La hidrocortisona (cortisol) y la cortisona son los principales glucocorticoides y se sintetizan en las zonas fascicular y reticular. Afectan al metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, e inhiben las respuestas inflamatorias e inmunitarias. El cortisol y la cortisona también poseen cierta actividad mineralocorticoide.

La corteza suprarrenal produce pequeñas cantidades de algunos esteroides sexuales, principalmente andrógenos.

Síntesis y liberación

Los corticoides suprarrenales no se encuentran almacenados, formados y listos, sino que se sintetizan cuando son necesarios a partir del colesterol (fig. 7.4).

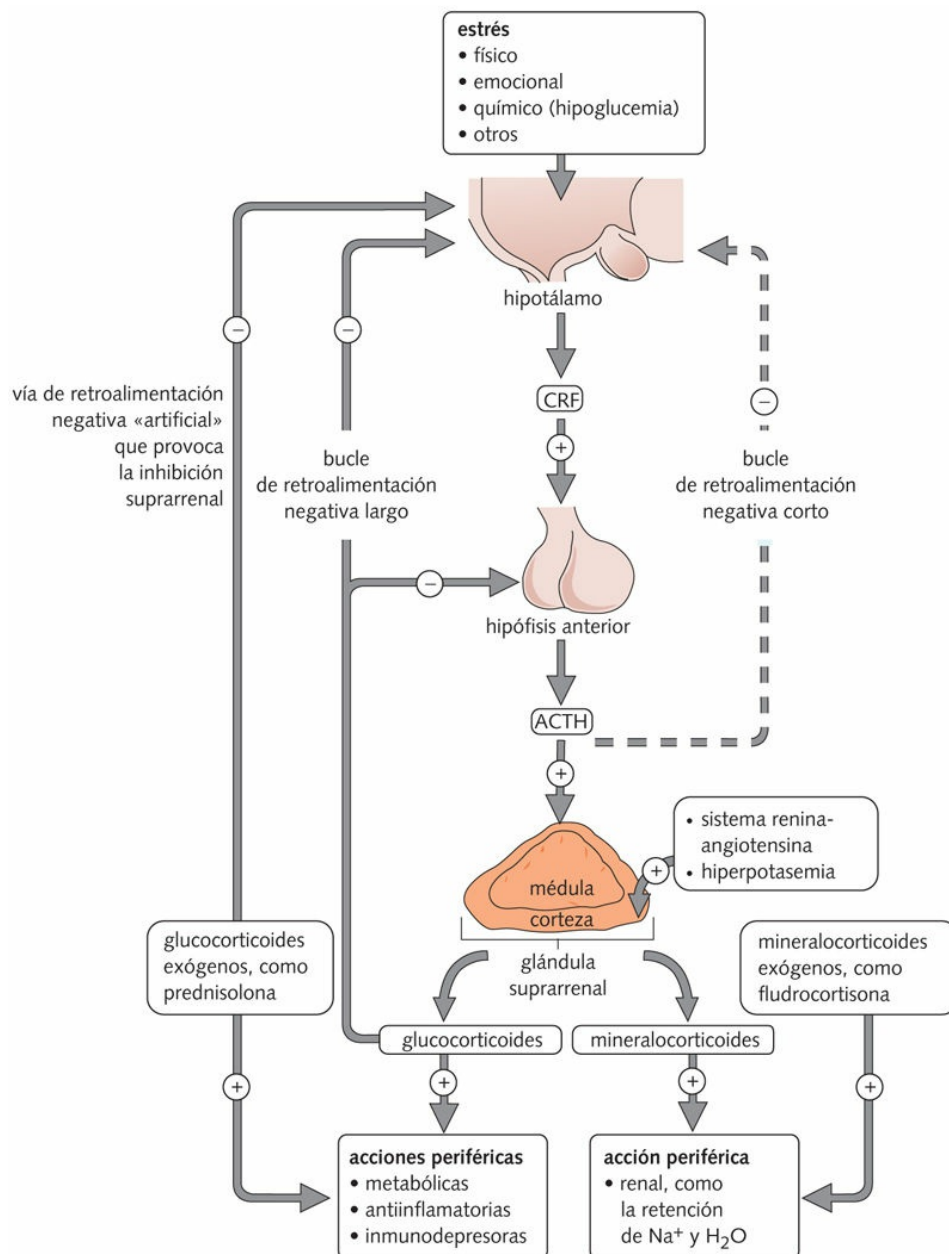


FIG. 7.4 Eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal: control de la síntesis y secreción de los corticoides suprarrenales. *ACTH*, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); *CRF*, factor liberador de corticotropina.

Glucocorticoides

La liberación de cortisol está controlada por la retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (v. [fig. 7.4](#)), con un patrón diurno de actividad, con un pico matutino de liberación de cortisol.

Varias aferencias neurosensoriales regulan la liberación del factor liberador de corticotropina (CRF) en el hipotálamo, como, por ejemplo, el estrés fisiológico y psicológico, algún tipo de lesión o una infección. El CRF, que es un polipéptido de 41 aminoácidos, llega al lóbulo anterior de la hipófisis a través del sistema porta hipotálamohipofisario y, una vez allí, estimula la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). La ACTH se sintetiza a

partir de una molécula más grande, la proopiomelanocortina, y se libera hacia la circulación para estimular la síntesis y liberación de cortisol desde la corteza suprarrenal.

Los glucocorticoides naturales y artificiales circulantes ejercen una retroalimentación negativa sobre la producción tanto de CRF como de ACTH.

Mineralocorticoides

La liberación de aldosterona también está controlada en parte por la ACTH, pero otros factores, especialmente el sistema renina- angiotensina (SRA) y la concentración plasmática de potasio, son más importantes (v. [cap. 5](#)).

Mecanismo de acción de los corticoides

Los corticoides endógenos y sintéticos actúan de forma parecida. La hormona o el fármaco circulan hacia los tejidos periféricos, entrando en las células (los esteroides son liposolubles) y uniéndose a los receptores de corticoides del citosol. Después de la unión de la hormona, estos receptores se translocan hacia el núcleo, donde interactúan con el ácido desoxirribonucleico y ponen en marcha la transcripción de los genes reactivos a los corticoides (GRC).

Los productos de esos GRC tienen efectos diversos en los tejidos diana ([tabla 7.5](#)). Las acciones de los corticoides se dividen en efectos sobre el metabolismo inorgánico (efectos mineralocorticoideos) y efectos sobre el metabolismo orgánico (efectos glucocorticoideos).

Tabla 7.5

Principales efectos de los corticoides

Glucocorticoides	
Inmunitarios	• Descenso de la producción de linfocitos T y B y macrófagos, y regresión del tejido linfoide • Descenso de la función de linfocitos T y B y menor respuesta a citocinas • Inhibición del sistema del complemento
Antiinflamatorios	• Efectos inhibidores generalizados muy intensos en la respuesta inflamatoria • Menor producción de mediadores de la inflamación aguda, en especial, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos, etc.) debido a la producción de lipocortina, una enzima que inhibe la fosfolipasa A₂, bloqueando, por tanto, la formación de ácido araquidónico y sus metabolitos (v. cap. 11) • Menor número y menor actividad de células inmunocompetentes circulantes, neutrófilos y macrófagos • Menor actividad de macrófagos y fibroblastos implicados en los estadios crónicos de la inflamación, lo que reduce la inflamación y también la cicatrización
Metabolismo de los hidratos de carbono	• Aumento de la gluconeogénesis, descenso de la captación y utilización de la glucosa en las células, y aumento del depósito de glucógeno en el hígado (acciones hiperglucemiantes)
Metabolismo de las grasas	• Redistribución de lípidos desde los depósitos sensibles a esteroides (extremidades) hacia los depósitos resistentes a esteroides (cara, cuello y tronco)
Metabolismo de las proteínas	• Aumento del catabolismo y descenso del anabolismo, que provocan la degradación de proteínas
Cardiovascular	• Aumento de la sensibilidad del sistema vascular a las catecolaminas, descenso de la permeabilidad capilar, lo que aumenta la presión arterial

Sistema nervioso central	Las concentraciones altas provocan cambios en el estado de ánimo (euforia/depresión) o estados psicóticos, quizá debido a cambios electrolíticos
Hipotálamo e hipófisis anterior	Retroalimentación negativa sobre CRF y ACTH, con lo que se reduce la secreción endógena de glucocorticoides, que puede mantenerse después del tratamiento prolongado con glucocorticoides («supresión suprarrenal»)
Mineralocorticoides	
Riñón	- Aumento de la permeabilidad al sodio de la membrana apical de las células en el túbulo renal distal - Estimulación de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, con lo que aumentan la reabsorción de Na^+ y la pérdida de K^+ en la orina - El agua se reabsorbe pasivamente debido a la retención de sodio. Por ello, aumentan tanto el líquido extracelular como la volemia (aumento de la presión arterial)

ACTH, corticotropina; ATPasa, adenosina trifosfatasa; CRF, factor liberador de corticotropina.

Uso terapéutico de los corticoides

Los corticoides tienen efectos muy variados y potentes sobre la fisiología humana. Hay dos aplicaciones principales que permiten aprovechar al máximo el uso terapéutico de los corticoides: la terapia de reposición hormonal en el déficit de corticoides y el tratamiento antiinflamatorio e inmunodepresor (v. caps. 11 y 13).

Corticoides exógenos

Hay varios corticoides, tanto naturales como sintéticos, disponibles para su uso en la práctica clínica. Varían en su potencia, en su semivida y en el equilibrio de su actividad glucocorticoide en comparación con la mineralocorticoide (tabla 7.6).

Tabla 7.6

Ejemplos de los corticoides utilizados en terapéutica

Glucocorticoides		Mineralocorticoides
«Hormonas naturales»	Sintéticos	Sintéticos
Hidrocortisona (cortisol)	Prednisolona Betametasona Dexametasona Beclometasona Triamcinolona	Fludrocortisona Desoxicortisona

Mecanismo de acción. Los corticoides exógenos imitan a los corticoides endógenos.

Indicaciones. El uso terapéutico de los corticoides se encuadra en dos categorías principales: la terapia de reposición fisiológica y el tratamiento antiinflamatorio e inmunodepresor.

La terapia de reposición con corticoides es necesaria en caso de déficit de las hormonas endógenas, como sucede en las siguientes situaciones:

- Destrucción primaria de las glándulas suprarrenales (enfermedad de

Addison).

- Insuficiencia corticoadrenal secundaria debida a un déficit de ACTH hipofisario o después de una suprarrenalectomía.
- Supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal debida al tratamiento prolongado con glucocorticoides.

Todas las acciones de los corticoides naturales son necesarias; por tanto, deben administrarse glucocorticoides con actividad mineralocorticoide (cortisol) o bien usarse al mismo tiempo por separado medicamentos con actividad glucocorticoide y mineralocorticoide.

Los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides se utilizan para tratar una amplia variedad de afecciones (tabla 7.7). En esos casos, se utilizan glucocorticoides sintéticos con escasa actividad mineralocorticoide (v. cap. 11).

Tabla 7.7

Ejemplos de afecciones en las que se utilizan corticoides por sus efectos antiinflamatorios e inmunodepresores

Usos sistémicos	Usos tópicos	
Afecciones inflamatorias agudas; por ejemplo, anafilaxia, estado asmático, alveolitis fibrosante y edema angioneurótico	Asma	Aerosol
Trastornos inflamatorios crónicos; por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico y glomerulonefritis	Rinitis alérgica	Aerosol nasal
Enfermedades neoplásicas, mielomas, linfomas, leucemias linfáticas	Eczema	Pomada o crema
Diversos trasplantes de órganos	Enfermedad inflamatoria intestinal	Enema de espuma

Contraindicaciones. Los corticoides exógenos no deben administrarse a personas con infecciones sistémicas, a menos que se administre el tratamiento antimicrobiano específico.

Vía de administración. La terapia de reposición se administra por vía oral dos veces al día en dosis fisiológicas para intentar imitar de la mejor forma posible el nivel y ritmo de la secreción natural de los corticoides.

Cuando se utilizan para inhibir las respuestas inflamatorias e inmunitarias, los corticoides se pueden administrar por vía oral o intravenosa, pero, dependiendo de la afección, se prefiere la administración por vía tópica de glucocorticoides, si es posible, ya que se pueden administrar concentraciones altas en el lugar diana a la vez que se reducen la absorción sistémica y los efectos adversos (v. tabla 7.7).

En dosis altas, incluso los glucocorticoides administrados por vía tópica pueden conseguir la penetración sistémica.

Efectos adversos. El uso prolongado de corticoides o las sobredosis puede exagerar algunas de sus acciones fisiológicas normales, provocando efectos secundarios tipo mineralocorticoide y glucocorticoide. Muchos de esos

efectos son parecidos a los que se observan en el síndrome de Cushing, una afección causada por la secreción excesiva de corticoides endógenos (fig. 7.5).

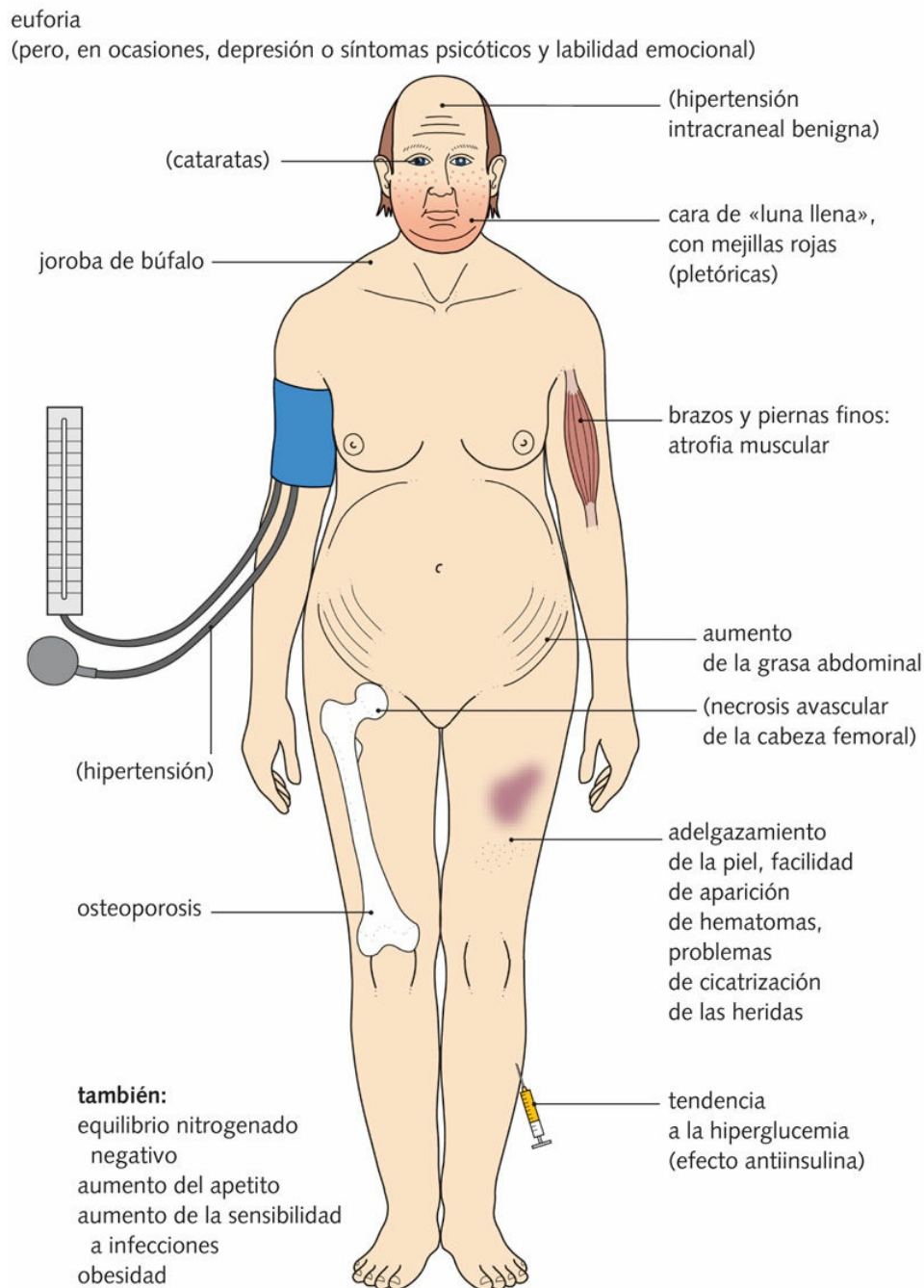


FIG. 7.5 Efectos del uso prolongado de corticoides: aspecto cushingoide.

Los efectos secundarios metabólicos de los glucocorticoides son los siguientes:

- Obesidad central y «cara de luna llena», por la redistribución de la grasa.
- Hiperglucemia, que puede provocar diabetes mellitus, debida a la

- alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.
- Osteoporosis, debida al catabolismo de la matriz proteica del hueso.
- Pérdida de la estructura cutánea, con estrías violáceas y aparición de hematomas con facilidad, debida a la alteración del metabolismo de las proteínas.
- Debilidad muscular y caquexia, debidas al catabolismo de proteínas.
- Inhibición del crecimiento en niños.

El tratamiento con corticoides inhibe la secreción endógena de hormonas suprarrenales a través de la retroalimentación negativa en el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

La atrofia suprarrenal puede persistir durante años después de la supresión producida por el tratamiento prolongado con corticoides. Se necesitará tratamiento de reposición con corticoides para compensar la respuesta corticosuprarrenal insuficiente en los momentos de estrés (p. ej., en caso de enfermedad o cirugía). El tratamiento con esteroides debe retirarse lentamente después del tratamiento a largo plazo, ya que la retirada brusca puede provocar una crisis de insuficiencia suprarrenal aguda.

Mientras se administra el tratamiento con glucocorticoides, se modifican las reacciones inflamatorias e inmunitarias, aumentando la susceptibilidad a infecciones de una forma que puede pasar desapercibida como consecuencia de la supresión de los indicadores normales de infección, como la inflamación. El aumento de la susceptibilidad afecta a bacterias, virus y hongos que normalmente son patógenos o bien bacterias oportunistas. Pueden reactivarse infecciones latentes (p. ej., tuberculosis o herpes virus).

Los efectos son más graves cuando los corticoides se administran por vía sistémica, aunque, por ejemplo, su uso tópico puede exacerbar infecciones cutáneas superficiales y los corticoides inhalados pueden favorecer la candidiasis orofaríngea, entre otras alteraciones. Recientemente se ha asociado también a los corticoides inhalados con un mayor riesgo de neumonía, particularmente en pacientes ancianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los glucocorticoides tienen otros efectos, como cambios en el estado de ánimo (euforia y, en raras ocasiones, psicosis), úlcera péptica debida a la inhibición de la síntesis gastrointestinal de prostaglandinas, y problemas oculares, como cataratas y reagudización del glaucoma.

La retención de líquidos, la hipopotasemia y la hipertensión son efectos secundarios de los corticoides que poseen actividad mineralocorticoide importante.

Apuntes y sugerencias



Los corticoides pueden producir diversos efectos adversos que es importante recordar, entre ellos hipertensión, retención de sodio y agua, diabetes,

osteoporosis, miopatía proximal y síndrome de Cushing. Además, pueden causar adelgazamiento de la piel, hematomas, trastornos del estado de ánimo y mayor riesgo de infecciones.

Notas terapéuticas sobre algunos esteroides

Glucocorticoides

Hidrocortisona (cortisol)

- Se administra por vía oral para la terapia suprarrenal de reposición y posee actividad mineralocorticoide.
- Se administra por vía intravenosa en el estado asmático y en el shock anafiláctico.
- Se aplica por vía tópica para eczemas, enfermedades inflamatorias intestinales, etc.

Prednisolona

- Tiene una actividad predominantemente glucocorticoide.
- Es el fármaco oral más utilizado en enfermedades alérgicas e inflamatorias.

Deflazacort

- Es un derivado de la prednisolona, con actividad glucocorticoide elevada.
- Se administra por vía oral y está indicado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y procesos alérgicos.

Betametasona y dexametasona

- Tienen una actividad glucocorticoide muy alta, con actividad mineralocorticoide insignificante.
- Son fármacos muy potentes que se utilizan por vía oral e inyectable para inhibir los procesos inflamatorios y alérgicos, y para reducir el edema cerebral: no producen retención de sal ni de agua.

Beclometasona

- Es el éster dipropionato de la betametasona.
- Es un fármaco muy potente, sin actividad mineralocorticoide, que resulta útil por vía tópica porque se absorbe mal a través de las

membranas y la piel.

- Se utiliza por vía tópica en el asma y la rinitis alérgica, y como crema y pomada en eczemas para proporcionar unos marcados efectos antiinflamatorios locales con una penetración sistémica mínima.

Triamcinolona

- Es un fármaco moderadamente potente que se puede utilizar en el asma grave.
- También se administra mediante inyección intraarticular para el tratamiento de la artritis reumatoide.

Mineralocorticoides

Fludrocortisona

- Posee una actividad mineralocorticoide tan alta que su actividad glucocorticoide resulta insignificante.
- Se administra por vía oral, en combinación con un glucocorticoide, como terapia de reposición.

Nota clínica



Un paciente consulta con un cuadro de aparición gradual de debilidad muscular, pérdida de peso y estado de ánimo bajo. En la exploración tiene un aspecto ligeramente bronceado y tiene la presión arterial baja, con una caída postural significativa. También tiene glucemia baja. La concentración de Na en la sangre es baja y la de K está elevada, y tiene el cortisol matutino bajo con ACTH elevada. Se le diagnostica una insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison). Se le prescribe hidrocortisona y fludrocortisona, y se le visita periódicamente en la consulta de endocrinología.

Tratamiento del síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing está causado por la exposición prolongada a concentraciones elevadas de glucocorticoides endógenos o exógenos. Los pacientes consultan con los síntomas que se describen en la [figura 7.5](#). Los pacientes con síndrome de Cushing como consecuencia de la administración de glucocorticoides exógenos deben tratarse con una retirada secuencial de dicha medicación. Si el exceso de glucocorticoides es de origen endógeno, por un adenoma hipofisario, el tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica del tumor.

El tratamiento médico incluye metirapona (un inhibidor competitivo de la

11 β - hidroxilación) y ketoconazol (inhibe la 17 α -hidroxilasa), que reducen el cortisol inhibiendo directamente las enzimas que intervienen en la síntesis y la secreción de cortisol en la glándula suprarrenal.

Otros medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades endocrinas

Análogos de la somatostatina

Desde el punto de vista fisiológico, la somatostatina es una hormona que actúa sobre el hipotálamo inhibiendo la liberación de somatotropina, y en el páncreas inhibiendo la liberación de glucagón e insulina.

La octreotida es un análogo de la somatostatina de acción prolongada que se utiliza en la práctica clínica para tratar la acromegalia (hipersecreción de somatotropina que produce cefalea, defectos del campo visual, aumento del tamaño de las manos, los pies y la lengua, asociado a alteraciones cardíacas). Los efectos adversos de la octreotida incluyen trastornos digestivos, litiasis biliar e hiperglucemia.

Agonistas del receptor de la dopamina

La bromocriptina y la cabergolina son ejemplos de agonistas del receptor de la dopamina que se utilizan en la práctica clínica para el tratamiento de los tumores hipofisarios secretores de prolactina. Sus efectos adversos incluyen mareo, estreñimiento e hipotensión postural.

Aparato reproductor

Control hormonal del aparato reproductor

Fisiología del aparato reproductor femenino

Las gónadas femeninas, u ovarios, son responsables de la ovogénesis y de la secreción de las hormonas sexuales esteroides, es decir, los estrógenos (principalmente, estradiol) y la progesterona. La producción de las hormonas femeninas está controlada por el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico (fig. 7.6).

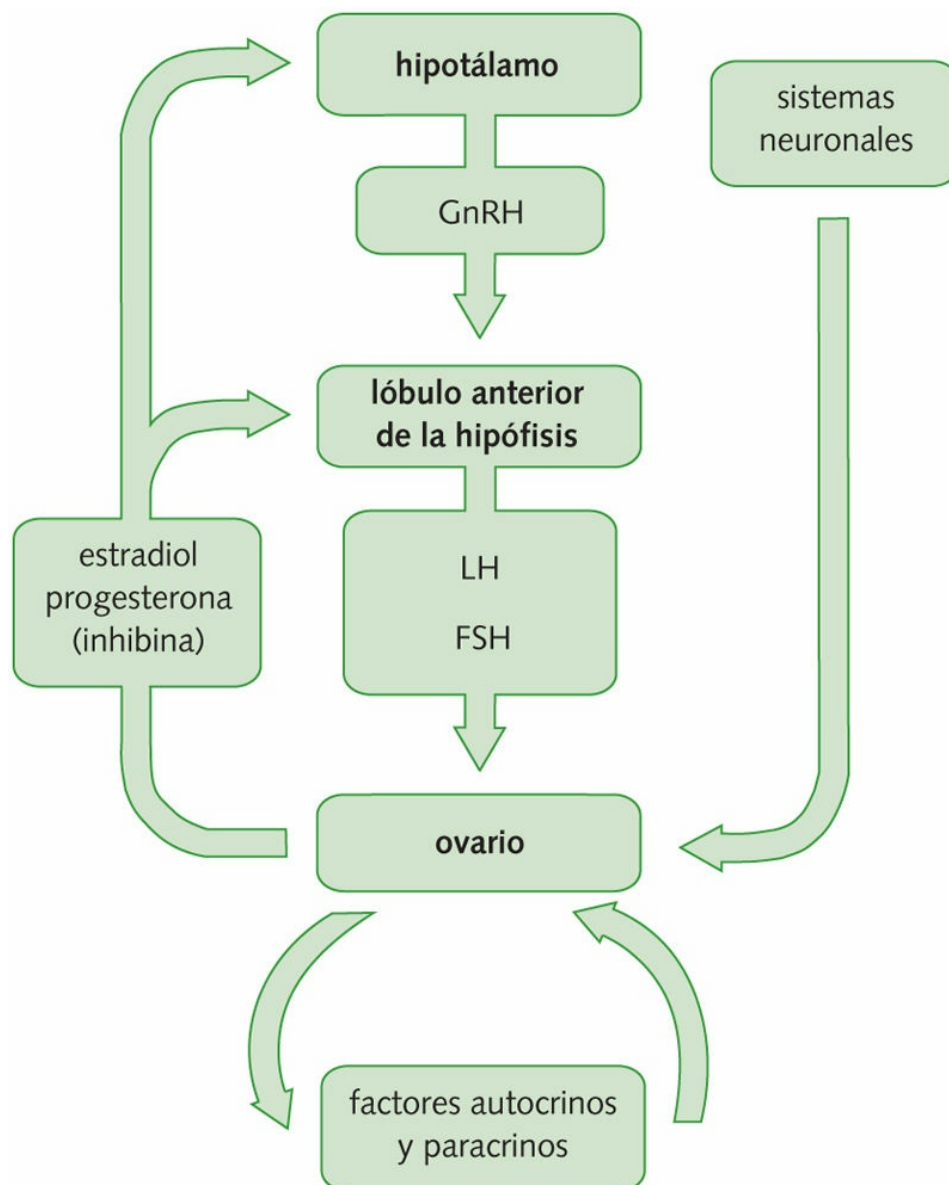


FIG. 7.6 Eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. *FSH*, hormona foliculoestimulante; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropinas; *LH*, hormona luteinizante.

La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se secreta en el hipotálamo y estimula la secreción pulsátil de gonadotropinas, de la hormona foliculoestimulante o folitropina (FSH) y de la hormona luteinizante o lutropina (LH) en el lóbulo anterior de la hipófisis. A su vez, estas hormonas actúan en los ovarios para estimular la liberación de estradiol, progesterona y otras hormonas ováricas.

Las hormonas ováricas ejercen una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y/o sobre la hipófisis, con una inhibición selectiva en algunos casos; por ejemplo, la inhibina inhibe selectivamente la liberación de FSH desde la hipófisis, mientras que la activina la estimula y el factor atenuante de la elevación de gonadotropinas inhibe selectivamente la secreción hipofisaria de LH.

Ciclo menstrual

El ciclo menstrual se divide en la fase folicular (días 1-14) y la fase lútea (días 14-28). El ciclo transcurre de la siguiente forma (los números se refieren a la [fig. 7.7](#)):

1. El día 1 es el primer día de la menstruación, que implica la descamación del endometrio uterino. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos son bajas y, por tanto, la retroalimentación negativa no es importante y la secreción de LH y FSH comienza a aumentar.
2. Entre 10 y 25 folículos preantrales comienzan a aumentar de tamaño y a secretar estrógenos.
3. La FSH estimula las células de la granulosa, que secretan estrógenos, cuyas concentraciones aumentan.
4. Aproximadamente 1 semana después del inicio del ciclo, uno de los folículos se convierte en el folículo dominante y los demás se atrofian. El folículo dominante secreta cantidades de estrógenos cada vez mayores.
5. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos aumentan significativamente, como consecuencia del aumento de la sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH.
6. Las concentraciones elevadas de estrógenos producen una retroalimentación negativa y la secreción de FSH disminuye.
7. Las concentraciones plasmáticas de estrógenos son ahora altas (> 200 pg/ml) y ejercen una retroalimentación positiva en la secreción de gonadotropinas. Este paso tiene lugar durante 2 días, aproximadamente, en los que la FSH estimula la aparición de los receptores de LH en las células de la granulosa.
8. Se produce una elevación rápida de LH, tras la cual disminuye la secreción de estrógenos y aumenta la secreción de progesterona desde las células de la granulosa, y se reinicia la meiosis del óvulo.
9. Las concentraciones de estrógenos disminuyen después de la

ovulación.

10. Se completa la primera división meiótica.
11. En el día 14 se produce la ovulación, es decir, la liberación del óvulo, que tiene lugar aproximadamente 18 h después de la elevación de LH.
12. Las células de la granulosa se transforman en el cuerpo lúteo, que secreta entonces estrógenos y progesterona en grandes cantidades.
13. Las concentraciones de estrógenos y progesterona aumentan y, en consecuencia, se inhibe la secreción de FSH y LH, y sus concentraciones disminuyen.
14. Si no tiene lugar la fecundación, el cuerpo lúteo degenera después de 10 días aproximadamente.
15. Las concentraciones de estrógenos y progesterona disminuyen y la menstruación es inminente.
16. La secreción de FSH y LH aumenta una vez más, y el día 28 comienza el ciclo de nuevo.

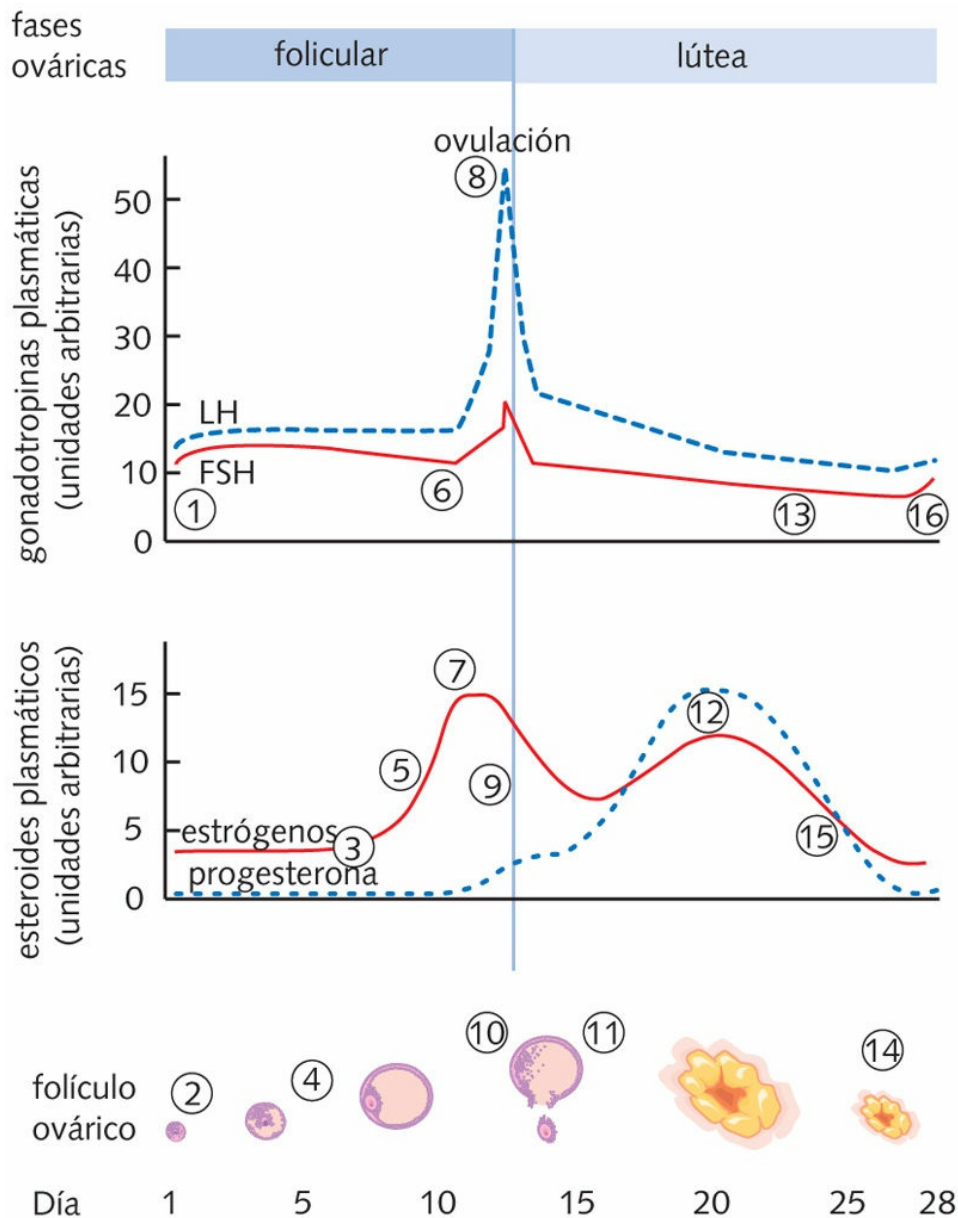


FIG. 7.7 Ciclo menstrual. *FSH*, hormona foliculoestimulante; *LH*, hormona luteinizante.

Apuntes y sugerencias



Muchas mujeres se olvidan de mencionar los anticonceptivos orales cuando comentan los medicamentos que toman, de manera que debes preguntar específicamente sobre ellos porque se producen muchas interacciones farmacológicas importantes que se deberían tener en cuenta.

Fisiología del aparato reproductor masculino

Las gónadas masculinas, o testículos, son responsables de la espermatogénesis y de la secreción de la hormona sexual esteroide testosterona. La espermatogénesis tiene lugar en la luz de los túbulos

seminíferos de los testículos. La producción de las hormonas sexuales masculinas está controlada por el eje hipotalámico-hipofisario (fig. 7.8).

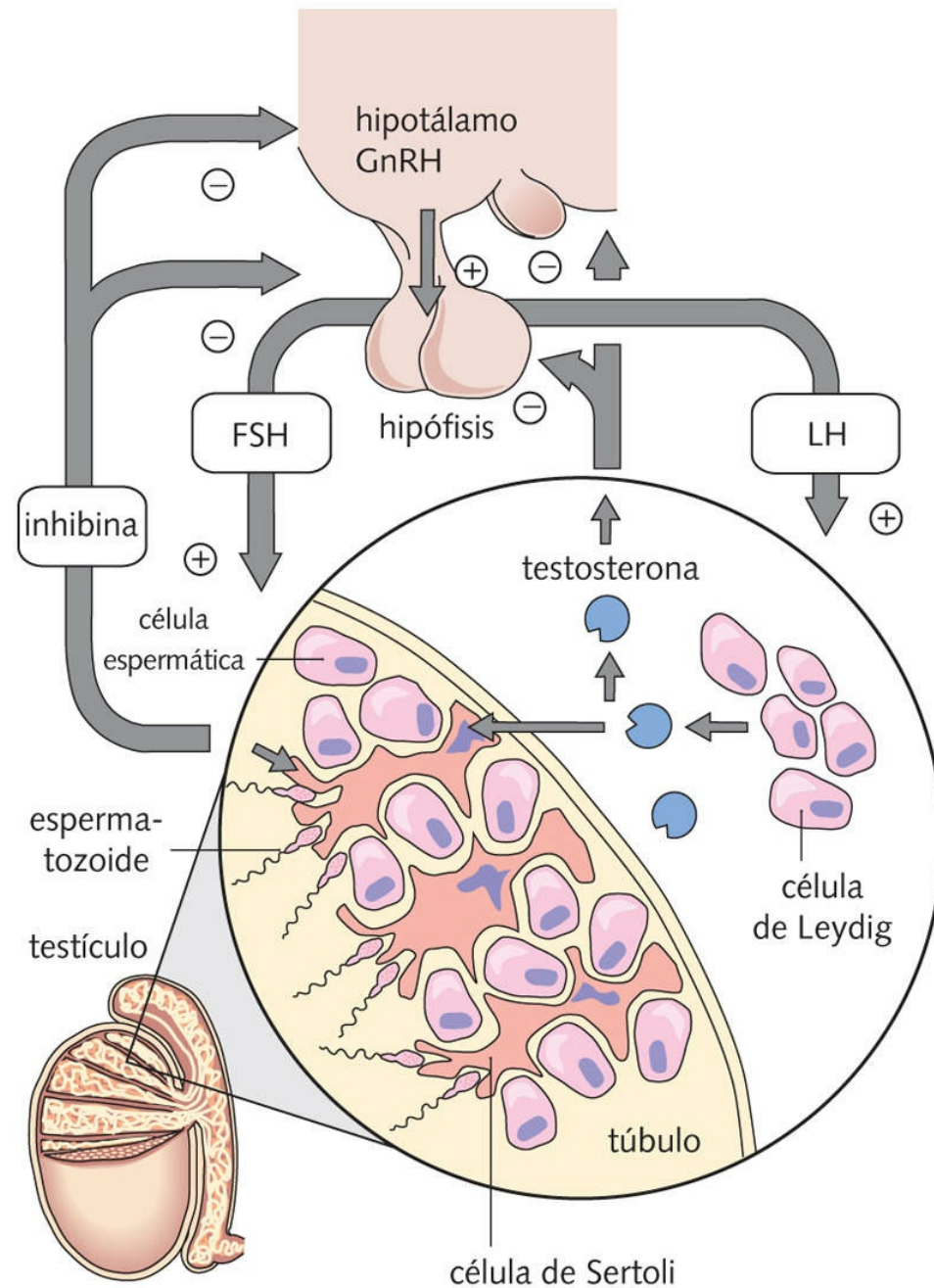


FIG. 7.8 Control hormonal de la función de las células de Sertoli y Leydig y de las espermatogonias. *FSH*, hormona foliculoestimulante; *GnRH*, hormona liberadora de gonadotropina; *LH*, hormona luteinizante. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Las células de Sertoli están conectadas entre sí a través de uniones herméticas y se extienden desde la membrana basal de los túbulos seminíferos hasta la luz. Bajo la influencia de la FSH, estas células sintetizan receptores de testosterona e inhibina.

Las células de Leydig se encuentran en el tejido conjuntivo que hay entre los túbulos. Bajo la influencia de la LH, sintetizan testosterona, que actúa localmente para aumentar la producción de espermatozoides, y también periféricamente en los tejidos sensibles a la testosterona en todo el organismo.

La testosterona y la inhibina son capaces de ejercer una retroalimentación negativa sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, disminuyendo, la primera, la secreción de LH; y la de FSH, la segunda. Además, la testosterona y la inhibina actúan en el hipotálamo, disminuyendo la secreción de GnRH.

Fármacos que actúan sobre el aparato reproductor

Anticonceptivos orales

Anticonceptivos orales combinados

Los anticonceptivos orales combinados (ACOC) contienen un estrógeno (normalmente, etinilestradiol, 20-50 µg) y un progestágeno (un análogo de la progesterona).

Los ACOC constituyen una forma eficaz de anticoncepción. Su eficacia se reduce en presencia de algunos antibióticos de amplio espectro, que reducen la recirculación enterohepática del estrógeno, al matar la flora intestinal.

Mecanismo de acción. Las concentraciones de los esteroides administrados imitan la fase lútea del ciclo menstrual e inhiben, mediante una retroalimentación negativa, la secreción de gonadotropinas. El estrógeno inhibe la secreción de FSH mediante retroalimentación negativa sobre el lóbulo anterior de la hipófisis y así suprime el desarrollo del folículo ovárico. El progestágeno inhibe la secreción de LH y de esta manera impide la ovulación. En consecuencia, no tienen lugar la selección y maduración del folículo, la elevación de estrógenos o la elevación de LH, y, por tanto, la ovulación. Además, el moco cervical impide el paso de los espermatozoides. Tanto el progestágeno como el estrógeno reducen la capacidad del óvulo de implantarse.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Anticoncepción y síntomas menstruales.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna o personas con antecedentes de cardiopatías o hipertensión, hiperlipidemia o cualquier anomalía protrombótica de la coagulación, diabetes mellitus, migraña, carcinoma de mama o del aparato genital, o hepatopatías.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso, dolor de las mamas, alteración de la función hepática, alteración de la tolerancia a la glucosa en mujeres diabéticas, oligometrorragia (hemorragia pequeña al inicio del ciclo menstrual), tromboembolia e hipertensión, ligero incremento del riesgo de cáncer de cérvix y, posiblemente, aumento del riesgo de cáncer de mama.

Régimen terapéutico. Los ACOC se toman durante 21 días (a partir del primer día del ciclo menstrual), aproximadamente a la misma hora cada día, con un descanso de 7 días para inducir una hemorragia por privación. Si el retraso en la ingestión de la píldora es mayor de 12 h, se puede perder la eficacia anticonceptiva.

Interacción medicamentosa



ACOC o anticonceptivo solo con progesterona + fármacos que inducen la actividad de las enzimas hepáticas (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina) = menor eficacia.

Los dos tipos de anticonceptivos son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 hepático, que son inducidas por otros muchos medicamentos prescritos de forma simultánea.

Píldora de progesterona (minipíldora)

La minipíldora consiste en la administración de un progestágeno en dosis bajas; la ovulación tiene lugar y la menstruación es normal.

Mecanismo de acción. La minipíldora hace que el moco cervical sea más espeso, impidiendo la penetración del espermatozoide. También inhibe la secreción de la gonadotropina y, en ocasiones, la ovulación, pero este último efecto no se produce en la mayoría de las mujeres.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Anticoncepción (aunque es menos eficaz que los ACOC). Es más adecuado para grandes fumadoras y para pacientes con hipertensión o cardiopatía, diabetes mellitus y migraña, o para las que tengan otras contraindicaciones para el tratamiento estrogénico.

Contraindicaciones. Embarazo, arteriopatías, hepatopatías, carcinoma de mama o del aparato genital.

Efectos adversos. Alteraciones de la menstruación, náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso y dolor mamario.

Régimen terapéutico. La minipíldora se toma en forma de un comprimido al día, a la misma hora, empezando el día 1 del ciclo menstrual y después de manera continuada. El efecto anticonceptivo se puede perder si el retraso en la toma es mayor de 3 h.

Nota clínica



La Sra. Hayat, de 29 años, tuvo recientemente una embolia de pulmón al volver de sus vacaciones en Egipto. Unas semanas más tarde acudió a su médico para preguntar sobre la anticoncepción oral. Dado que la paciente tenía predisposición a trombosis venosa, el médico le aconseja tomar anticonceptivos que contienen solo progestágenos y no un ACOC.

Otros regímenes anticonceptivos

Progestágenos de depósito

Ejemplos de medicamentos con progestágenos de depósito son los siguientes: el acetato de medroxiprogesterona y el implante liberador de etonogestrel. Ambos proporcionan una anticoncepción a largo plazo.

Mecanismo de acción. Los progestágenos de depósito espesan el moco cervical e inhiben la secreción de gonadotropinas y, en ocasiones, la ovulación, si bien este último efecto no se produce en la mayoría de las mujeres.

Vía de administración. El acetato de medroxiprogesterona se administra por vía intramuscular. El dispositivo liberador de etonogestrel se basa en un soporte con la hormona que se implanta en el tejido subcutáneo.

Indicaciones. Anticoncepción.

Contraindicaciones. Embarazo, arteriopatías, hepatopatías, osteoporosis, carcinoma de mama o del aparato genital.

Efectos adversos. Alteraciones de la menstruación, náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso y dolor mamario.

Notas terapéuticas. El acetato de medroxiprogesterona protege durante unas 12 semanas. El implante de etonogestrel protege durante 3 años.

Anticoncepción de urgencia

La «píldora del día después», que contiene levonorgestrel, proporciona una anticoncepción de urgencia.

Mecanismo de acción. Las dosis altas de un progestágeno solo o asociado a un estrógeno impiden la implantación del óvulo fecundado. Además, inducen las contracciones del músculo liso uterino, que aceleran, a su vez, el movimiento del óvulo fecundado hasta un endometrio uterino que no está preparado.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La píldora del día después se utiliza para la anticoncepción de urgencia después de una relación sin protección.

Contraindicaciones. Los preparados que contienen estrógenos no deben usarse en pacientes en las que estén contraindicados los estrógenos (v. anteriormente).

Efectos adversos. Náuseas, vómitos y cefalea, mareos, alteraciones de la menstruación.

Régimen terapéutico. El régimen de la píldora del día después que se utilice depende del tipo de píldora que se esté tomando, pero, habitualmente, consiste en uno o dos comprimidos en las 72 h siguientes a la relación y uno o dos comprimidos más, 12 h después.

La inserción de un dispositivo intrauterino es más eficaz que los métodos hormonales y actúa hasta 5 días después de la relación sexual.

Estrógenos y antiestrógenos

Agonistas estrogénicos

Los síntomas molestos de la menopausia se pueden atribuir al descenso de las concentraciones de estrógenos que se producen cuando los ovarios comienzan a fallar. Según los datos disponibles, la administración de estrógenos en dosis bajas a las mujeres menopáusicas reducirá la osteoporosis, la atrofia vaginal y la incidencia de ictus e infarto de miocardio después de la menopausia.

Se administra un progestágeno junto con un estrógeno para inhibir el crecimiento del endometrio estimulado por los estrógenos y, por tanto, se reduce el riesgo de cáncer de útero y miomas.

Ejemplos de agonistas estrogénicos son los siguientes: estradiol y estriol.

Mecanismo de acción. Los agonistas estrogénicos imitan las concentraciones de estrógenos endógenos previas a la menopausia.

Vía de administración. Oral o mediante parches transdérmicos, geles o implantes subcutáneos.

Indicaciones. Los agonistas estrogénicos se utilizan solos para la terapia hormonal de reposición (THR) en mujeres menopáusicas que se han sometido a una histerectomía. Sin embargo, como el estrógeno produce un crecimiento excesivo de las células del útero, se debe administrar combinado con progesterona (causa descamación del endometrio) en mujeres que conservan el útero para reducir el riesgo de aparición de un cáncer endometrial.

También se utilizan como terapia restitutiva en pacientes con insuficiencia ovárica primaria o secundaria.

Contraindicaciones. Embarazo, cáncer dependiente de estrógenos y enfermedad tromboembólica activa o previa.

Efectos adversos. Aumento del riesgo de cáncer de endometrio y, posiblemente, aumento del riesgo de cáncer de mama después de muchos años de tratamiento.

Régimen terapéutico. Los agonistas estrogénicos se administran durante varios años, comenzando en el período perimenopáusico.

Antagonistas estrogénicos

Ejemplos de antagonistas estrogénicos son los siguientes: tamoxifeno, clomifeno y toremifeno.

Mecanismo de acción. El tamoxifeno tiene efecto antiestrogénico sobre la mama y el tejido uterino. El clomifeno inhibe los efectos de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y el lóbulo anterior de la hipófisis. Esto estimula e incrementa el tamaño de los ovarios, lo que aumenta la secreción de estrógenos e induce la ovulación.

Vía de administración. El tamoxifeno se administra por vía oral o intravenosa o mediante inyección subcutánea, mientras que el clomifeno se administra por vía oral.

Indicaciones. El tamoxifeno se prescribe para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o riesgo elevado, así como para tratar el cáncer de mama.

El clomifeno se utiliza para tratar la esterilidad.

Contraindicaciones. Enfermedad hepática, quistes de ovario y carcinoma de endometrio.

Efectos adversos. Embarazo múltiple y sofocos. La retirada brusca provoca alteraciones visuales e hiperestimulación ovárica.

Progestágenos y antiprogestágenos

Agonistas progestagénicos

Ejemplos de agonistas progestagénicos son los siguientes: progesterona, medroxiprogesterona, didrogesterona, hidroxiprogesterona y noretisterona.

Mecanismo de acción. Los agonistas progestagénicos imitan la acción de la progesterona endógena.

Vía de administración. Oral, parches transdérmicos, geles o implantes subcutáneos.

Indicaciones. Los agonistas progestagénicos se administran para los síntomas premenstruales, dismenorrea intensa, menorragia, endometriosis, anticoncepción y en una pauta de THR.

Contraindicaciones. Embarazo o pacientes con arteriopatías, hepatopatías y carcinoma de mama o aparato genital.

Efectos adversos. Alteraciones de la menstruación, náuseas, vómitos y cefalea, aumento de peso y dolor mamario.

Antagonistas progestagénicos

La mifepristona es un ejemplo de antagonista progestagénico.

Mecanismo de acción. Los antagonistas progestagénicos se unen a los receptores de progesterona, pero sin ejercer ninguno de sus efectos. Sensibilizan el útero frente a las prostaglandinas y, por tanto, se pueden usar en combinación con prostaglandinas para terminar un embarazo en sus fases iniciales.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los antagonistas progestagénicos se utilizan para terminar el embarazo.

Contraindicaciones. Los antagonistas progestagénicos no deben administrarse a mujeres gestantes (a partir de los 64 días de gestación en adelante), a mujeres con insuficiencia suprarrenal o con trastornos hemorrágicos, o que reciben tratamiento anticoagulante o corticoides a largo plazo, ni a fumadoras de 35 años en adelante.

Efectos adversos. Hemorragia vaginal, mareos, náuseas y vómitos.

Andrógenos y antiandrógenos

Agonistas androgénicos

La testosterona y la mesterolona son ejemplos de agonistas androgénicos.

Mecanismo de acción. Los agonistas androgénicos imitan los efectos de los andrógenos endógenos.

Vía de administración. Oral, intramuscular o mediante implantes o parches cutáneos.

Indicaciones. Los agonistas androgénicos se administran como terapia de reposición androgénica en varones castrados, para la enfermedad hipofisaria o testicular que causa hipogonadismo y para el cáncer de mama.

Contraindicaciones. Los agonistas androgénicos no deben administrarse a varones con cáncer de mama o cáncer de próstata, a personas con hipercalcemia ni a mujeres que estén embarazadas o en periodo de lactancia.

Efectos adversos. Retención de sodio que causa edemas, hipercalcemia, inhibición de la espermatogénesis, virilización en mujeres y cierre prematuro de las epífisis en niños prepuberales. También aumenta la incidencia de anomalías prostáticas y de cáncer de próstata.

Antagonistas androgénicos

La ciproterona es un antagonista androgénico derivado de la progesterona. Los estrógenos y los progestágenos tienen propiedades antiandrogénicas.

Mecanismo de acción. Los antagonistas androgénicos son agonistas parciales de los receptores de los andrógenos y actúan en el hipotálamo reduciendo la síntesis de gonadotropinas. Inhiben la espermatogénesis, provocando infertilidad reversible, pero no son anticonceptivos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los antagonistas de los andrógenos se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata, el acné, el hirsutismo femenino y la pubertad precoz. Además, se utilizan en la hipersexualidad masculina y la desviación sexual.

Contraindicaciones. Los antagonistas antiandrogénicos no deben administrarse a personas con enfermedades hepáticas o diabetes grave, ni a los jóvenes de 18 años y menores, porque sus huesos no están completamente maduros.

Efectos adversos. Cansancio y letargo, y hepatotoxicidad.

Notas terapéuticas. La finasterida es técnicamente un antiandrógeno, aunque inhibe la enzima 5α -reductasa, que metaboliza la testosterona a dihidrotestosterona, más potente como andrógeno. La finasterida está indicada en la hiperplasia prostática benigna y se administra por vía oral.

Apuntes y sugerencias



Al igual que el cáncer de mama en las mujeres, el cáncer de próstata en los varones es dependiente de hormonas en la mayoría de los casos. Los andrógenos exógenos favorecen el crecimiento tumoral, y los antiandrógenos

lo inhiben.

Esteroides anabolizantes

La nandrolona y el estanozolol son ejemplos de esteroides anabolizantes.

Mecanismo de acción. Los esteroides anabolizantes son androgénicos y estimulan la síntesis de proteínas.

Vía de administración. La nandrolona se administra mediante inyección intramuscular profunda y el estanozolol se administra por vía oral.

Indicaciones. Los esteroides anabolizantes pueden usarse en el tratamiento de las anemias aplásicas.

Aunque están prohibidos, los deportistas utilizan frecuentemente esteroides anabolizantes para aumentar la masa del músculo esquelético.

Contraindicaciones. Insuficiencia hepática, varones con cáncer de próstata o de mama, y mujeres gestantes.

Efectos adversos. Acné, retención de sodio que causa edemas, virilización en mujeres, amenorrea, inhibición de la espermatogénesis y tumores hepáticos.

Agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas

Agonistas

La goserelina, la leuprorelina y la buserelina son ejemplos de agonistas de la GnRH.

Mecanismo de acción. Los agonistas de la GnRH se administran en pautas intermitentes e imitan el comportamiento de la GnRH endógena. Su uso continuo desensibiliza los receptores de la GnRH en las células gonadótropas e inhibe la síntesis de gonadotropinas.

Vía de administración. La buserelina se administra por vía intranasal, mientras que la goserelina y la leuprorelina se administran mediante inyección subcutánea.

Indicaciones. Los agonistas de la GnRH se utilizan para inducir la ovulación en mujeres con déficit de GnRH, en endometriosis, en la pubertad precoz y en tumores dependientes de hormonas sexuales y en cáncer de próstata.

Efectos adversos. Síntomas parecidos a la menopausia, con sofocos, palpitaciones y descenso de la libido debido a hipoestrogenismo, así como hemorragia intermenstrual.

Antagonistas

El danazol y la gestrinona son ejemplos de antagonistas de la GnRH.

Mecanismo de acción. Los antagonistas de la GnRH inhiben la liberación de la GnRH y de las gonadotropinas. Se unen a los receptores de los esteroides sexuales, con efectos androgénicos, antiestrogénicos y antiprogestagénicos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los antagonistas de la GnRH se administran en caso de

endometriosis, trastornos menstruales, incluida la menorragia, enfermedad quística de la mama y ginecomastia.

Contraindicaciones. Embarazo, insuficiencia hepática, renal o cardíaca, y enfermedades vasculares.

Efectos adversos. Náuseas y vómitos, aumento de peso, efectos andrógenos, como acné e hirsutismo.

Notas terapéuticas. El cetorelix y el ganirelix son antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, e inhiben la liberación de las gonadotropinas. Se administran por vía parenteral y se utilizan para la infertilidad en centros especializados.

Fármacos oxitócicos

Los fármacos oxitócicos, como la oxitocina, la ergometrina y las prostaglandinas E y F (p. ej., gemeprost [análogo de la PGE_1], dinoprostona [PGE_2] y carboprost [15-metil PGF_{2a}]) provocan contracciones uterinas.

La oxitocina es una hormona del lóbulo posterior de la hipófisis que actúa en el músculo uterino, produciendo fuertes contracciones, directamente, y también indirectamente, al estimular la síntesis de prostaglandinas en el músculo.

Además, las prostaglandinas maduran y ablandan el cuello uterino, facilitando, además, la expulsión del contenido uterino.

Mecanismo de acción. La oxitocina actúa en los receptores de oxitocina. El mecanismo de la ergometrina no se conoce con detalle, pero podría tener una acción agonista parcial en los receptores α -adrenérgicos o en los de 5-hidroxitriptamina. Las prostaglandinas actúan en los receptores de prostaglandinas.

Vía de administración. El gemeprost y la dinoprostona se administran mediante óvulos vaginales; la ginoprostona también puede administrarse fuera de la cavidad amniótica; la oxitocina se administra mediante perfusión lenta por vía intravenosa, y la oxitocina y la ergometrina se inyectan juntas por vía intramuscular. Las prostaglandinas se pueden administrar mediante perfusión intravenosa.

Indicaciones. Las prostaglandinas se utilizan para inducir abortos, mientras que la oxitocina y la dinoprostona se utilizan para la inducción del parto; y la oxitocina, la ergometrina y el carboprost (este último, en los casos que no responden a la oxitocina y la ergometrina) se utilizan para el tratamiento de la tercera fase del parto y para la prevención y tratamiento de la hemorragia posparto.

Contraindicaciones. Los fármacos oxitócicos no deben administrarse a mujeres con vasculopatías y la ergometrina no debe usarse para inducir el parto.

Efectos adversos. Náuseas y vómitos, hemorragia vaginal y dolor uterino. La oxitocina puede provocar hipotensión y taquicardia.

Hueso y calcio

Fisiología del hueso y del calcio

El hueso es un tejido formado principalmente por calcio, fosfatos y una matriz de proteínas, además de los componentes de la médula ósea.

El hueso proporciona soporte y nos permite realizar diversos procesos fisiológicos, como la respiración y el movimiento. El hueso también es un tejido activo y crucial en la homeostasia del calcio y del fosfato.

El calcio sérico está controlado, en último término, por la hormona paratiroidea (PTH), un péptido que procede de la paratiroides. La PTH mantiene el calcio sérico, actuando sobre la reabsorción tubular del riñón para reabsorber el calcio ya filtrado y estimulando la activación de la vitamina D. La PTH también actúa directamente sobre el hueso, movilizándolo. La vitamina D activada (1,25-dihidroxicolecalciferol) favorece la absorción del calcio desde el intestino. La PTH se secreta en respuesta a las concentraciones séricas bajas de calcio.

La calcitonina, procedente de la glándula tiroides, inhibe la movilización del calcio del hueso y disminuye su reabsorción en los túbulos renales.

Trastornos de los huesos y del calcio

La osteoporosis es una pérdida global de masa ósea y habitualmente se presenta en las mujeres después de la menopausia, cuando los estrógenos disminuyen y la movilización ósea aumenta lentamente. Otras causas de osteoporosis son las siguientes: tirotoxicosis y exceso de glucocorticoides (exógenos o endógenos).

La osteodistrofia se presenta en la insuficiencia renal y se debe a un hiperparatiroidismo secundario. El raquitismo (déficit de vitamina D) es ahora poco frecuente en el mundo industrializado, si bien la variante del adulto, la osteomalacia, no es infrecuente. La hipercalcemia es una urgencia médica y se debe a una neoplasia maligna en la mayoría de los casos.

Apuntes y sugerencias



La terapia de rehidratación es tan importante en la hipercalcemia como en la cetoacidosis (hiperglucemia), ya que habrá pérdida de líquidos por la orina debido a una diuresis osmótica.

Fármacos utilizados en los trastornos de los huesos y del calcio

Bifosfonatos

El alendronato, el etidronato disódico, el pamidronato disódico y el zoledronato son ejemplos de bifosfonatos.

Mecanismo de acción. Los bifosfonatos inhiben, y podrían destruir, los osteoclastos, que son responsables de movilizar el calcio del hueso.

Vía de administración. Oral y parenteral.

Indicaciones. Prevención de la osteoporosis posmenopáusica y de la osteoporosis inducida por corticoides; y para el tratamiento de la hipercalcemia secundaria a procesos malignos.

Alendronato y risedronato para la profilaxis y tratamiento de la osteoporosis.

Pamidronato en infusión intravenosa para tratar la hipercalcemia de las neoplasias malignas y la enfermedad de Paget.

Zoledronato mediante infusión intravenosa para tratar la enfermedad de Paget, algunos casos de osteoporosis (a menudo de segunda línea), una vez al año.

Contraindicaciones. Insuficiencia renal.

Efectos adversos. Náuseas, esofagitis (con preparados orales) e hipocalcemia. Pueden aparecer fracturas femorales atípicas con el tratamiento a largo plazo con bifosfonatos. El zoledronato puede causar con poca frecuencia osteonecrosis de la mandíbula; hace falta una valoración odontológica antes del tratamiento.

Notas terapéuticas. Los bifosfonatos tomados por vía oral se deben tomar con el estómago vacío y mucha agua, en posición sentada o de pie, al menos 30 minutos antes del desayuno, porque el alimento dificulta su absorción y los bifosfonatos pueden causar esofagitis, estenosis y erosiones gástricas.

Sales de calcio

El gluconato de calcio, el lactato de calcio y el carbonato cálcico son sales de calcio.

Mecanismo de acción. Los suplementos de calcio reponen las carencias de calcio.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Hipocalcemia, déficit de calcio y osteoporosis. El gluconato cálcico se administra por vía intravenosa como tratamiento urgente de la hiperpotasemia para estabilizar la función cardíaca. El carbonato cálcico se utiliza para el tratamiento de la hiperfosfatemia (se une al fosfato en el intestino).

Contraindicaciones. Hipercalcemia.

Efectos adversos. Problemas digestivos leves, bradicardia y arritmias.

Notas terapéuticas. Si se administra el calcio por vía parenteral, se vigilarán periódicamente sus concentraciones séricas.

Vitamina D

La vitamina D puede administrarse en su forma inactiva, como ergocalciferol, o en su forma activa, como calcitriol.

Mecanismo de acción. La vitamina D actúa en el intestino, favoreciendo la absorción del calcio de la dieta.

Vía de administración. Oral y parenteral.

Indicaciones. Deficiencia de vitamina D, hipocalcemia secundaria al hipoparatiroidismo, insuficiencia renal y osteoporosis posmenopáusica.

Contraindicaciones. Hipercalcemia.

Efectos adversos. Los síntomas de sobredosis son los siguientes: anorexia, debilidad, náuseas y vómitos, pérdida de peso e hipercalcemia.

Notas terapéuticas. El calcio sérico debe vigilarse estrechamente cuando comienza el tratamiento con vitamina D, especialmente si aparecen síntomas de hipercalcemia.

Calcitonina

Mecanismo de acción. La calcitonina se une a receptores específicos en los osteoclastos, inhibiendo su movilización del hueso y actuando en el riñón para limitar la reabsorción del calcio desde los túbulos proximales.

Vía de administración. Subcutánea o intramuscular.

Indicaciones. Hipercalcemia, enfermedad de Paget del hueso, dolor óseo en enfermedades neoplásicas.

Contraindicaciones. Se recomienda precaución en caso de antecedentes de alergia o insuficiencia renal.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, sofocos, diarrea y hormigueo en las manos.

Nota clínica



La Sra. Price, de 73 años, pesa 44 kg y consultó por una deformación tumefacta y dolorosa «en tenedor» en la muñeca. La radiografía mostraba que tenía una fractura de ambas apófisis estiloides, radial y cubital (fractura de Colles). El médico estaba preocupado porque tuviera una densidad ósea baja y solicitó una DEXA (densitometría de rayos X con doble nivel de energía). El estudio indicó que la Sra. Price había desarrollado una osteoporosis prematura. Se procedió a alinear manualmente los huesos y se le puso una escayola, que se debía revisar 6 semanas después. Se instauró una pauta con alendronato, un bifosfonato, para aumentar su densidad ósea y prevenir fracturas futuras. También se le prescribieron suplementos de calcio y vitamina D.

Modulador selectivo del receptor de estrógenos

El fármaco se llama raloxifeno.

Mecanismo de acción. El raloxifeno posee propiedades tanto antagonistas estrogénicas (endometrio uterino y tejido mamario), como agonistas estrogénicos (metabolismo óseo y lipídico) de los estrógenos. El raloxifeno estimula los osteoblastos e inhibe los osteoclastos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica (tercera línea de tratamiento).

Contraindicaciones. Antecedentes de tromboembolia venosa, hemorragia uterina no diagnosticada, insuficiencia hepática o renal grave, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos. Tromboembolia venosa, tromboflebitis, sofocos, calambres en las piernas, edema periférico, síntomas gripales.

Notas terapéuticas. Puede reducir la incidencia de cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos, así como las complicaciones cardiovasculares, pero aún no disponemos de datos definitivos.

Denosumab

Mecanismo de acción. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante dirigido contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), la principal señal para la reabsorción ósea.

Vía de administración. Inyección subcutánea cada 6 meses (o cada mes en las metástasis óseas).

Indicaciones. Tratamiento de segunda línea de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fracturas.

Hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de osteoporosis por la ablación hormonal.

Prevención de fracturas y reducción del dolor en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

Contraindicaciones. Hipocalcemia, embarazo.

Efectos adversos. Alteración del tránsito intestinal, hipocalcemia, infecciones recurrentes, fracturas femorales atípicas.

Notas terapéuticas. Se deben realizar los tratamientos dentales necesarios antes del tratamiento con denosumab para reducir el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula.

Preparados de vitamina D

El ergocalciferol y el alfacalcidol son ejemplos de preparados de vitamina D utilizados en el tratamiento de la carencia de vitamina D, la osteodistrofia renal y el hipoparatiroidismo. Se administran por vía oral y su principal efecto adverso es la hipercalcemia.

Otros fármacos

La teriparatida es una hormona paratiroidea humana recombinante. Cuando se administra a dosis bajas estimula la actividad de los osteoblastos e incrementa la formación de hueso. Se administra por vía subcutánea, prescrita por especialistas, para tratar a pacientes con osteoporosis grave. Se tolera bien, aunque puede causar náuseas, cefalea y artralgias.

El ranelato de estroncio inhibe la reabsorción ósea y estimula la formación

de hueso, mediante la inhibición de los osteoclastos. Solo para el tratamiento especializado de la osteoporosis grave.

Resumen del capítulo

- Se administra yoduro en las crisis tirotóxicas porque inhibe rápidamente la secreción de hormonas tiroideas y la conversión de T_4 en T_3 .
- Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos son útiles para reducir los síntomas somáticos asociados al hipertiroidismo.
- Se deben realizar pruebas de función tiroidea antes de prescribir la amiodarona, y posteriormente cada 6 meses.
- Los pacientes con diabetes tipo 1 necesitan insulina por vía subcutánea, mientras que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tomar medicación oral.
- Los ACOC están contraindicados en pacientes con migraña, diabetes o tromboembolia previa.
- El comprimido solo con progesterona es menos eficaz, aunque se puede administrar a pacientes que fuman o tienen una cardiopatía.
- Habitualmente se utilizan los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis.

Sistema nervioso central

Conceptos básicos

El sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo y la médula espinal, que son continuación uno del otro. El encéfalo está compuesto por el cerebro (que consta de los lóbulos frontal, temporales, parietales y occipital), el diencefalo (constituido por el tálamo y el hipotálamo), el tronco del encéfalo (que consta del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo raquídeo) y el cerebelo. El encéfalo tiene como función interpretar la información sensorial obtenida a partir de los medios interno y externo, y envía mensajes a los órganos efectores en respuesta a cada situación. Las diversas partes del encéfalo se asocian a funciones específicas (fig. 8.1).

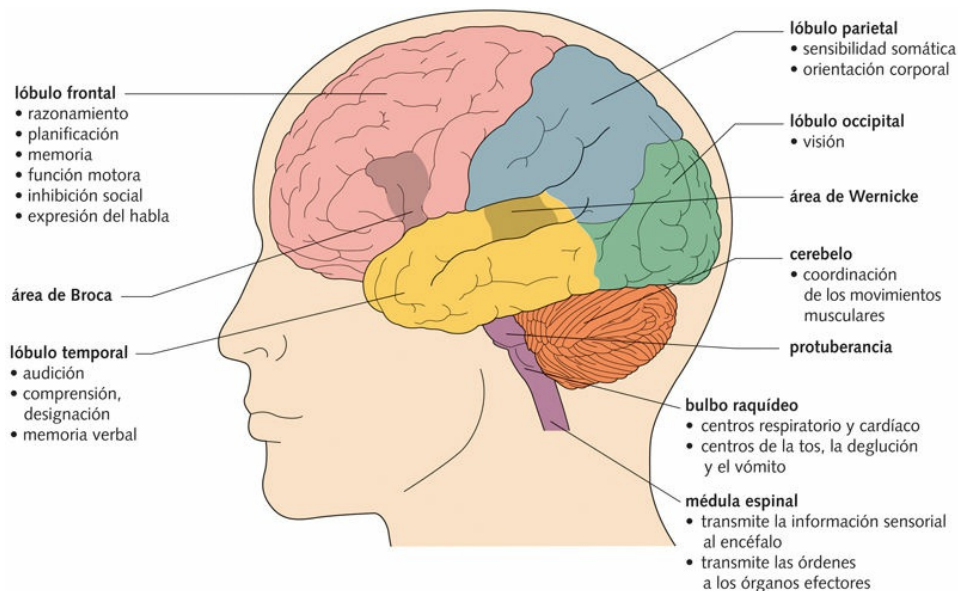


FIG. 8.1 Partes del encéfalo y sus funciones conocidas.

Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por temblor en reposo, inicio lento de los movimientos (bradicinesia) y rigidez muscular. Un paciente con EP presenta signos característicos, como los siguientes:

- Andar arrastrando los pies.
- Expresión facial «en máscara inexpresiva».
- Deterioro del habla.
- Incapacidad para realizar tareas que requieren destreza.

La EP puede tener varias causas.

La EP es un trastorno neurológico progresivo de los ganglios de la base que se produce más habitualmente en ancianos.

Etiología

La causa de la EP es desconocida en la mayoría de los casos (idiopática), si bien se conocen neurotoxinas, tanto endógenas como ambientales, que pueden producir esta enfermedad.

La EP es progresiva y la pérdida continua de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se correlaciona con el empeoramiento de los síntomas clínicos. La posibilidad de que exista una causa neurotóxica se ha reforzado tras conocerse que la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), un contaminante químico de la heroína, causa un daño irreversible en la vía dopaminérgica nigroestriada que puede provocar síntomas similares a los observados en la EP idiopática. Los fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos también pueden inducir la EP y los fármacos neurolépticos que se utilizan para el tratamiento de la esquizofrenia pueden producir síntomas parkinsonianos como efecto adverso. Otras causas poco frecuentes de la EP son la isquemia cerebral (ateroesclerosis progresiva o ictus), la encefalitis vírica u otros daños cerebrales.

Apuntes y sugerencias



¡RATA! Los síntomas de la EP son rigidez, acinesia, temblor y andar arrastrando los pies.

Patogenia

El estudio de cerebros tras la autopsia de pacientes con EP demuestra una concentración muy reducida de dopamina (menos del 10% de lo normal) en los ganglios basales. Estas estructuras ejercen una influencia neuronal

extrapiramidal, que normalmente mantiene los movimientos voluntarios uniformes.

La principal alteración anatomopatológica de la EP es la degeneración progresiva de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, que emiten sus axones a través de la vía nigroestriada hasta el cuerpo estriado (fig. 8.2). En consecuencia, la actividad dopaminérgica inhibitoria de la vía nigroestriada está reducida considerablemente (en un 20-40%) en las personas con EP.

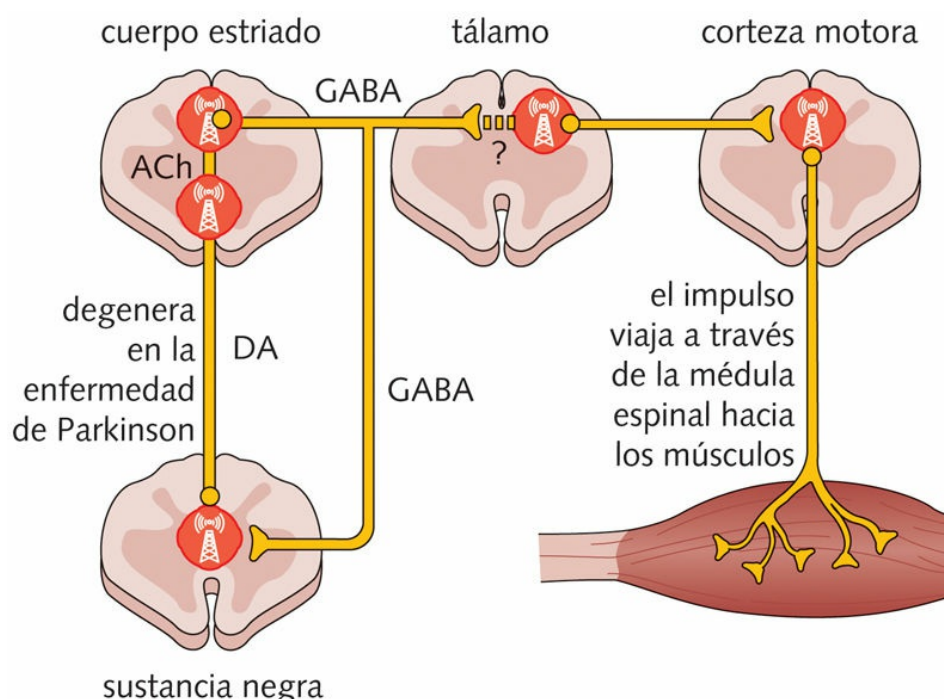


FIG. 8.2 Sistemas de los ganglios basales implicados en la enfermedad de Parkinson. ACh, acetilcolina; DA, dopamina; GABA, ácido γ -aminobutírico.) (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

La reducción de la actividad dopaminérgica inhibitoria de la vía nigroestriada da lugar a la hiperactividad sin oposición de las neuronas colinérgicas del cuerpo estriado, lo que contribuye a las manifestaciones patológicas de la EP. Los síntomas claros de EP aparecen solo cuando han degenerado más del 80% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra. Sin embargo, los síntomas periféricos, como el estreñimiento, suelen aparecer mucho antes que los trastornos del movimiento.

La EP sin tratamiento desemboca en demencia y muerte.

Tratamiento de la EP

El tratamiento de la EP se basa en corregir el desequilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico de los ganglios basales (fig. 8.3). Para ello, se utilizan dos grupos principales de fármacos: fármacos que aumentan la

actividad dopaminérgica entre la sustancia negra y el cuerpo estriado, y fármacos anticolinérgicos, que inhiben la actividad colinérgica del cuerpo estriado.

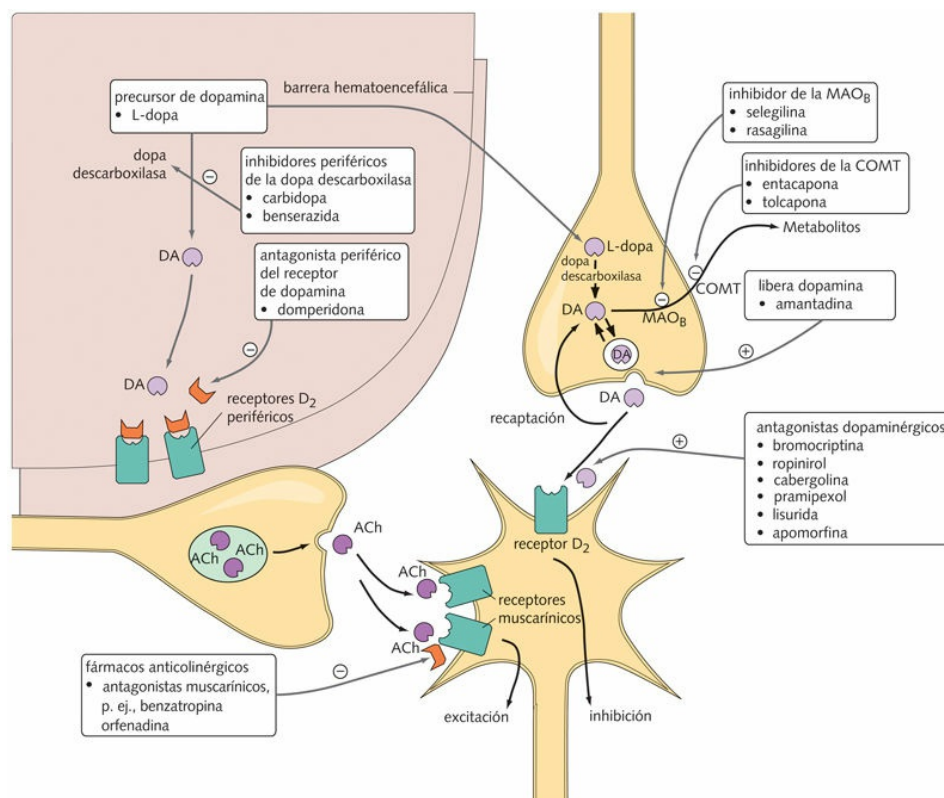


FIG. 8.3 Fármacos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson y su lugar de acción. ACh, acetilcolina; COMT, catecol-O-metiltransferasa; DA, dopamina; L-dopa, levodopa; MAO_B, monoaminoxidasa B.

Fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica

Precursores de la dopamina

Un ejemplo de precursor de la dopamina es la levodopa (L-dopa).

Mecanismo de acción. La L-dopa es el precursor inmediato de la dopamina y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica para reponer el contenido de dopamina del cuerpo estriado. La L-dopa se descarboxila a dopamina en el encéfalo por la acción de la dopa descarboxilasa y produce sus efectos beneficiosos gracias a las acciones de la dopamina en los receptores D₂ (v. [fig. 8.3](#)). La dopamina como tal no se utiliza, ya que no puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Vía de administración. La L-dopa se administra por vía oral. Alcanza la concentración plasmática máxima después de 1-2 h y solo el 1% llega al encéfalo debido a su metabolismo periférico.

Indicaciones. La L-dopa se utiliza en el tratamiento de la EP (excepto en caso

de síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos) y a menudo se utiliza como fármaco de primera línea para el control de los síntomas.

Contraindicaciones. Glaucoma de ángulo cerrado.

Efectos adversos. El extenso metabolismo periférico de la L-dopa significa que deben administrarse dosis grandes para producir efectos terapéuticos en el encéfalo. Las dosis más altas tienen más probabilidades de producir efectos adversos, como los siguientes:

- Náuseas y vómitos.
- Efectos secundarios psiquiátricos (síntomas de tipo esquizofrenia).
- Efectos cardiovasculares (hipotensión).
- Discinesias.

Las náuseas y vómitos se deben a la estimulación de los receptores dopaminérgicos en la zona gatillo de los quimiorreceptores en el área postrema, que se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica.

Los efectos secundarios psiquiátricos son el factor limitante más frecuente del tratamiento con L-dopa. Consisten en sueños vívidos, confusión y síntomas psicóticos, como los que se ven con mayor frecuencia en los pacientes con esquizofrenia. Estos efectos son consecuencia, probablemente, del aumento de la actividad dopaminérgica en el área mesolímbica del encéfalo, quizás de una forma parecida a la observada de forma patológica en la esquizofrenia (la hiperactividad dopaminérgica está implicada en la esquizofrenia).

La hipotensión es frecuente, pero normalmente es asintomática. Las arritmias cardíacas se deben al aumento de la estimulación catecolaminérgica después del metabolismo periférico excesivo de la L-dopa a noradrenalina.

Las discinesias aparecen a menudo después del tratamiento con L-dopa y tienden a afectar a la cara y las extremidades. Normalmente reflejan un exceso de tratamiento y responden a la reducción de la dosis, sin más.

Se han desarrollado tres estrategias para optimizar el tratamiento con L-dopa, para aumentar sus efectos centrales en el encéfalo y reducir sus efectos adversos periféricos. Esas estrategias consisten en la administración simultánea de los siguientes fármacos:

- Carbidopa (administrada junto con L-dopa en un solo comprimido) o benserazida (administrada con L-dopa en un solo comprimido), inhibidores de la dopa descarboxilasa en la periferia que no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Por tanto, se inhibe la conversión extracerebral de L-dopa a dopamina.
- Domperidona, un antagonista de la dopamina, que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, puede bloquear la estimulación de receptores dopaminérgicos en la periferia.
- Selegilina y entacapona, inhibidores de la monoaminoxidasa

(MAO)_B y de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), respectivamente, que inhiben el metabolismo de la dopamina en el SNC.

Notas terapéuticas. Inicialmente, el tratamiento con L-dopa es eficaz en el 80% de los pacientes y puede restaurar la función motora hasta casi la normalidad. Sin embargo, aunque la L-dopa restaure las concentraciones de dopamina a corto plazo, el tratamiento no afecta al proceso patológico degenerativo subyacente.

A medida que progresa la degeneración neuronal, disminuye la capacidad del cuerpo estriado para convertir la L-dopa en dopamina. Este proceso afecta a la mayoría de los pacientes en un plazo de 5 años y se manifiesta como «deterioro de agotamiento de dosis» (acortamiento de la duración de cada dosis de L-dopa) y el llamado efecto *on-off* (fluctuaciones paroxísticas rápidas del estado clínico, que varían desde un aumento de la movilidad y una mejoría general hasta el aumento de la rigidez e hipocinesia). Este último efecto se presenta bruscamente y durante períodos cortos, de minutos a pocas horas, y tiende a empeorar a medida que se prolonga el tratamiento.

Agonistas dopaminérgicos

Ejemplos de agonistas dopaminérgicos son los siguientes: bromocriptina, ropinirol, cabergolina, pergolida, pramipexol, lisurida y apomorfina.

Mecanismo de acción. La bromocriptina, el ropinirol, la cabergolina (de acción más prolongada), la pergolida, el pramipexol, la lisurida y la apomorfina son agonistas dopaminérgicos selectivos del receptor D₂ (v. [fig. 8.3](#)). La apomorfina también posee una acción agonista en los receptores D₁. El pramipexol posee una afinidad alta por los receptores D₃.

Vía de administración. Habitualmente se administran por vía oral, aunque la apomorfina se administra por vía subcutánea.

Indicaciones. Los agonistas dopaminérgicos se utilizan en combinación con la L-dopa, intentando reducir los efectos adversos tardíos de este fármaco (deterioro por agotamiento de dosis y efecto *on-off*), o cuando la L-dopa no controla de forma adecuada los síntomas por sí sola.

Los agonistas dopaminérgicos a veces se utilizan para el tratamiento de los prolactinomas y la acromegalia.

Efectos adversos. Los efectos adversos de los agonistas dopaminérgicos son parecidos a los producidos por la L-dopa (es decir, náuseas, hipotensión postural y síntomas psiquiátricos), pero tienden a ser más frecuentes e intensos. La apomorfina produce náuseas y vómitos intensos. Los agonistas dopaminérgicos de tipo ergotamínico (bromocriptina, cabergolina, lisurida y pergolida) pueden causar fibrosis. También se ha relacionado a los agonistas dopaminérgicos con la aparición de conductas compulsivas o desinhibidas (p. ej., juego patológico e hipersexualidad).

Notas terapéuticas. Actualmente, la bromocriptina es el fármaco más utilizado de los agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la EP,

principalmente en el tratamiento de pacientes jóvenes con esta enfermedad. Se debe informar a los pacientes y a sus familiares de la posibilidad de conductas desinhibidas asociadas a los agonistas dopaminérgicos.

Fármacos que estimulan la liberación de dopamina

La amantadina es un ejemplo de fármaco que estimula la liberación de dopamina (v. [fig. 8.3](#)).

Mecanismo de acción. Facilitación de la liberación neuronal de dopamina e inhibición de su recaptación en los nervios. La amantadina tiene acciones bloqueantes de los receptores muscarínicos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La amantadina posee un efecto sinérgico cuando se usa junto con la L-dopa en el tratamiento de la EP.

Efectos adversos. Anorexia, náuseas y alucinaciones.

Notas terapéuticas. La amantadina posee efectos antiparkinsonianos moderados, pero su efecto solo se produce a corto plazo, ya que la mayor parte de su efectividad se pierde en los primeros 6 meses de tratamiento.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

La selegilina es un ejemplo de un inhibidor de la MAO_B.

Mecanismo de acción. La selegilina inhibe selectivamente la enzima MAO_B en el encéfalo, que normalmente es la responsable del metabolismo de la dopamina (v. [fig. 8.3](#)). Al reducir el metabolismo de la dopamina, se potencian las acciones de la L-dopa, lo que permite reducir la dosis hasta en un tercio. Algunos datos indican que la selegilina puede frenar la progresión de la degeneración neuronal subyacente de la EP.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los inhibidores de la MAO_B pueden usarse solos en casos leves de EP o junto con L-dopa para reducir el deterioro por agotamiento de dosis en la EP grave. El tratamiento temprano con selegilina puede retrasar la necesidad de tratamiento con levodopa.

Efectos adversos. Los efectos adversos de los inhibidores de la MAO_B están causados por la potenciación de la L-dopa. Los efectos adversos habituales incluyen sequedad de boca, visión borrosa e hipertensión (v. en antidepresivos).

Apuntes y sugerencias



Observe que, con la posible excepción de la selegilina, ninguno de los fármacos utilizados en el tratamiento de la EP afecta a la degeneración progresiva e inevitable de las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas. El proceso de la enfermedad no cambia, pero se amortigua con el tratamiento farmacológico.

Inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa

La entacapona y la tolcapona son ejemplos de inhibidores de la COMT.

Mecanismo de acción. La dopamina también se puede metabolizar a través de una segunda vía, además de la MAO_B. La enzima COMT puede metabolizar la dopamina a metabolitos metilados inactivos. Los inhibidores de la COMT inhiben reversiblemente la degradación periférica de la levodopa por la COMT.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Como adyuvantes de los preparados de L-dopa, cuando el fenómeno de agotamiento de dosis representa un problema.

Contraindicaciones. Feocromocitoma.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Notas terapéuticas. Debido a la hepatotoxicidad, la tolcapona solo debe prescribirse bajo la supervisión de un especialista.

Fármacos que inhiben la actividad colinérgica del núcleo estriado

Fármacos anticolinérgicos/antagonistas de receptores muscarínicos

La benztropina, la prociclidina y la orfenadrina son ejemplos de fármacos anticolinérgicos (antagonistas de receptores muscarínicos) que se utilizan para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Mecanismo de acción. La benztropina, la prociclidina y la orfenadrina son antagonistas de los receptores muscarínicos que actúan en los receptores muscarínicos que median la excitación colinérgica en el núcleo estriado (v. [fig. 8.3](#)). Su acción principal en el tratamiento de la EP consiste en reducir la actividad colinérgica excesiva del núcleo estriado, que caracteriza la enfermedad.

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. Los efectos anticolinérgicos periféricos típicos, como sequedad de boca y visión borrosa, son menos frecuentes. Con mayor frecuencia, los pacientes presentan varios efectos adversos en el SNC, que varían desde una pérdida leve de memoria hasta estados de confusión aguda.

Notas terapéuticas. La terminación del tratamiento anticolinérgico debe ser gradual, ya que la EP puede empeorar cuando se retiran de forma brusca estos fármacos. Los anticolinérgicos son más eficaces en el control del temblor que en cualquier otro síntoma de la EP.

Opciones no médicas

El tratamiento quirúrgico se puede utilizar para las fluctuaciones de tipo *on-off* y cuando los fármacos no son eficaces. Además, se ha utilizado la estimulación cerebral profunda para revertir la rigidez y el temblor. El trasplante y la terapia génica son posibles opciones para el futuro.

Nota clínica



La Sra. Jones, una abogada de 62 años, acude a su médico general (MG) por temblor en los brazos, más el derecho que el izquierdo. Además, su caligrafía se está haciendo muy pequeña y no se puede leer. Se la deriva a un neurólogo, que observa que no tiene expresión facial y que presenta temblor en reposo, con aumento del tono muscular. En la exploración, la fuerza, los reflejos, la coordinación y la sensibilidad son normales. La exploración de la marcha muestra que empieza a caminar lentamente y tiene dificultad para parar y empezar. Se establece el diagnóstico de enfermedad de Parkinson y se comentan con la Sra. Jones las implicaciones de la enfermedad. Como sus síntomas interfieren con su vida diaria, se inicia el tratamiento con levodopa y benserazida, que le ayuda a controlar los síntomas.

Demencia

La enfermedad de Alzheimer es un proceso específico que produce demencia y que no está relacionado con las demencias asociadas a ictus, traumatismo craneal y consumo de alcohol. Su prevalencia aumenta mucho con la edad.

La enfermedad de Alzheimer es progresiva y se asocia a atrofia de la masa encefálica, pérdida de tejido neuronal y depósito de placas de amiloide. Las características clínicas son las siguientes: deterioro de la función cognitiva, desorientación y confusión generalizada.

La pérdida de neuronas en el prosencéfalo es más importante que en otros lugares del encéfalo y la pérdida relativamente selectiva de las neuronas colinérgicas parece explicar las características de esta demencia. Por tanto, un método terapéutico es restaurar la función colinérgica.

Inhibidores de la colinesterasa

El donepezilo, la galantamina y la rivastigmina son inhibidores de la colinesterasa aprobados para el tratamiento de la demencia.

Mecanismo de acción. Los inhibidores de la colinesterasa impiden la degradación de la acetilcolina (ACh) dentro de la hendidura sináptica y potencian la actividad colinérgica endógena dentro del SNC y de los tejidos periféricos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Demencia leve o moderada en la enfermedad de Alzheimer.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna e insuficiencia hepática y renal.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y agitación.

Antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato

La memantina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

Mecanismo de acción. Se piensa que actúa inhibiendo selectivamente la activación excesiva y patológica del receptor NMDA.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Opción de segunda línea en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o tratamiento de la enfermedad grave.

Contraindicaciones. Antecedentes de convulsiones.

Efectos adversos. Cefalea, mareo, estreñimiento y somnolencia.

Ansiedad y trastornos del sueño

Ansiedad y ansiolíticos

La ansiedad es un estado que se caracteriza por síntomas psicológicos, como una sensación vaga, difusa y desagradable de aprensión, acompañada a menudo por síntomas físicos de excitación autónoma, como palpitaciones, obnubilación, sudoración, «nervios en el estómago» y, en algunas personas, intranquilidad.

Aunque la ansiedad ocasional es perfectamente normal, es un síntoma frecuente e incapacitante en varias enfermedades mentales, como las fobias, las crisis de angustia y los trastornos obsesivo-compulsivos. Los fármacos utilizados para tratar estos trastornos de ansiedad se llaman ansiolíticos.

Trastornos del sueño e hipnóticos

El insomnio es un trastorno frecuente e inespecífico que padecen el 40-50% de las personas en algún momento.

Las causas de insomnio son las siguientes: enfermedad médica, alcohol o fármacos, trastorno de movimiento periódico de las extremidades, apnea del sueño y enfermedades psiquiátricas. Cuando no existe una causa subyacente evidente, se denomina primario o psicofisiológico.

Los hipnóticos son fármacos utilizados para tratar el insomnio psicofisiológico (primario). La distinción entre el tratamiento de la ansiedad y el de los trastornos del sueño no está clara, en particular si la ansiedad es el impedimento principal para el sueño.

Receptor del ácido γ -aminobutírico

Los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) de tipo GABA_A están involucrados en las acciones de algunas clases de fármacos hipnóticos/ansiolíticos:

- Benzodiazepinas.
- Hipnóticos no benzodiazepínicos más modernos, por ejemplo, zopiclona.
- Barbitúricos, que actualmente han quedado obsoletos.

El receptor GABA_A pertenece a la superfamilia de los canales iónicos controlados por ligandos. Consta de varias subunidades (α , β , γ y δ), que forman el complejo GABA/canal de Cl⁻, y contiene los lugares de fijación específicos para benzodiazepinas y barbitúricos, que poseen capacidad moduladora sobre el receptor. El lugar de unión al GABA parece estar ubicado en las subunidades α y β , mientras que el lugar modulador de las benzodiazepinas es distinto y se localiza en la subunidad γ .

El GABA liberado por las terminaciones nerviosas se fija al receptor GABA_A postsináptico, cuya activación aumenta la conductancia del Cl⁻ en la neurona. La ocupación de los lugares de las benzodiazepinas por agonistas del receptor de benzodiazepinas potencia las acciones del GABA en la conductancia del Cl⁻ en la membrana neuronal. De un modo parecido, los barbitúricos potencian la acción del GABA, pero ocupando un lugar modulador diferente (fig. 8.4).

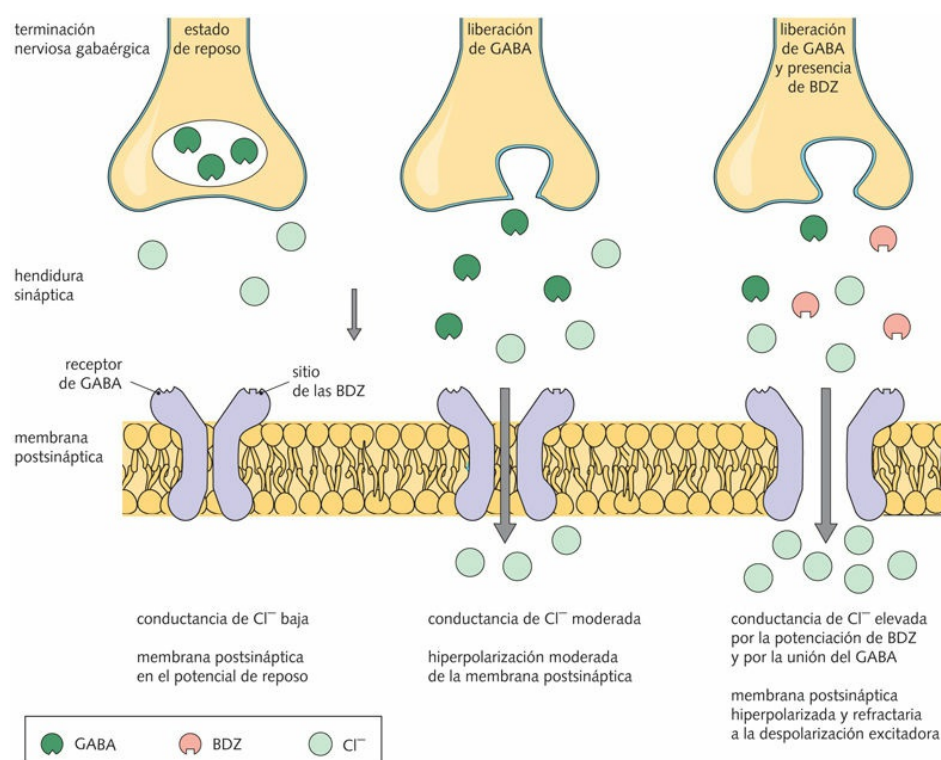


FIG. 8.4 Representación esquemática del receptor GABA_A y cómo las benzodiazepinas y, de forma parecida, los barbitúricos, aumentan su actividad. *BDZ*, benzodiazepina; Cl^- , ion cloruro; *GABA*, ácido γ -aminobutírico. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

El tratamiento farmacológico de la ansiedad y los trastornos del sueño implica varias clases distintas de fármacos, como puede verse en la [tabla 8.1](#), y el tratamiento no farmacológico se basa en la psicoterapia cognitiva y conductual.

Tabla 8.1

Fármacos utilizados para tratar la ansiedad y los trastornos del sueño

Ansiolíticos	Hipnóticos
Benzodiazepinas (actúan en los receptores GABA_A), como diazepam o lorazepam	Benzodiazepinas (actúan en los receptores GABA_A), como triazolam, temazepam, lormetazepam o nitrazepam
Fármacos que actúan en los receptores serotoninérgicos (actúan en los receptores 5-HT_{1A} o 5-HT_3), como buspirona	Hipnóticos no benzodiazepínicos (actúan en los receptores GABA_A), como zopiclona, zolpidem y zaleplón
Otros fármacos, como propranolol y antidepresivos	Otros fármacos, como hidrato de cloral, clometiazol, barbitúricos (obsoletos), antidepresivos sedantes y antihistamínicos sedantes

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *GABA*, ácido γ -aminobutírico.

Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son fármacos con acciones ansiolíticas, hipnóticas, relajantes musculares y anticonvulsivas, que se utilizan para el tratamiento de estados de ansiedad e insomnio.

Las benzodiazepinas se comercializan como hipnóticos o ansiolíticos. Su duración de acción es la que determina, principalmente, la elección del fármaco (v. más adelante).

Mecanismo de acción. Las benzodiazepinas potencian la acción del GABA, el neurotransmisor inhibitor más importante del SNC. Para ello, se unen en el lugar del receptor GABA_A, aumentando su afinidad por el GABA e incrementando la frecuencia de apertura de los canales de Cl⁻ controlados por ligandos, y potenciando, en consecuencia, el efecto de la liberación del GABA, produciendo efectos inhibidores en la célula postsináptica (v. [fig. 8.4](#)).

Indicaciones. Las benzodiazepinas se utilizan en la clínica para el alivio a corto plazo de la ansiedad grave y el insomnio intenso, para la sedación en el preoperatorio (p. ej., midazolam), en el estado epiléptico (p. ej., lorazepam) y en la abstinencia alcohólica aguda (p. ej., clordiazepóxido).

Vía de administración. La vía oral es la habitual. Existen medicamentos de administración intravenosa, intramuscular y rectal.

Contraindicaciones. Las benzodiazepinas no deben administrarse a personas con enfermedad pulmonar y tienen efectos aditivos o sinérgicos con otros depresores centrales, como el alcohol, los barbitúricos y los antihistamínicos.

Efectos adversos. Las benzodiazepinas tienen varios efectos adversos:

- La somnolencia, la ataxia y el descenso del rendimiento psicomotor son frecuentes y, por tanto, es necesario tener cuidado al conducir o manejar maquinaria.
- La dependencia se hace evidente después de 4-6 semanas y es tanto física como psicológica. El síndrome de abstinencia (en el 30% de los pacientes) implica ansiedad e insomnio de rebote, temblor y espasmos.

Aunque en sobredosis las benzodiazepinas solas son relativamente poco tóxicas en comparación con otros sedantes, como los barbitúricos, si se toman en combinación con alcohol se potencian los efectos depresores del SNC y puede producirse una depresión respiratoria mortal. El tratamiento de la sobredosis únicamente de benzodiazepinas consiste en administrar un antagonista de las benzodiazepinas, como flumazenilo.

Notas terapéuticas. Las benzodiazepinas son activas por vía oral y difieren principalmente respecto a su duración de acción ([tabla 8.2](#)). Las de acción corta (p. ej., lorazepam y temazepam) se metabolizan a compuestos inactivos y se utilizan principalmente como pastillas para dormir, debido a la ausencia relativa de efecto «resaca» por la mañana. Algunos de los fármacos de acción prolongada (p. ej., diazepam) se convierten en metabolitos de acción

prolongada, con una semivida mayor que la del fármaco original administrado. En otros casos (p. ej., nitrazepam), es el propio fármaco el que se metaboliza lentamente. Estos fármacos son más idóneos para mantener el efecto ansiolítico todo el día o cuando el problema reside en el despertar matutino precoz. En general, las benzodiazepinas se usan en la ansiedad aguda, particularmente en pacientes con trastorno de angustia. El diazepam y el lorazepam se utilizan a menudo para el tratamiento agudo del estado epiléptico.

Tabla 8.2

Semividas de eliminación aproximadas de las benzodiazepinas y sus usos habituales

Benzodiazepina	Semivida aproximada (h)	Uso habitual
Midazolam	2-4	Anestesia Sedante
Temazepam	8-12	Hipnótico Ansiolítico
Lormetazepam	10	Hipnótico Ansiolítico
Lorazepam	12	Hipnótico Anticonvulsivo
Nitrazepam	24	Ansiolítico
Diazepam	32	Anticonvulsivo Sedante

Nota clínica



Se debe aconsejar a los pacientes con insomnio sobre la higiene del sueño (p. ej., reducir la ingesta de café, evitar las siestas durante el día, ejercicio habitual). Además del tratamiento médico, se debe derivar a los pacientes a los servicios psicológicos para aplicar terapia cognitiva conductual.

Hipnóticos no benzodiazepínicos

La zopiclona, el zolpidem y el zaleplón son los hipnóticos de nueva generación que tienen una duración de acción corta, con poco o ningún efecto resaca. Aunque estos fármacos no son benzodiazepinas, actúan de una forma parecida a las benzodiazepinas en el receptor GABA_A, aunque no exactamente en los mismos lugares. Son un tratamiento eficaz a corto plazo del insomnio.

Ansiolíticos que actúan sobre los receptores serotoninérgicos

Según la teoría serotoninérgica de la ansiedad, la transmisión serotoninérgica está involucrada en la ansiedad, ya que, en general, la estimulación de este sistema provoca ansiedad, mientras que la reducción de la actividad neuronal serotoninérgica la reduce.

La teoría serotoninérgica dio lugar al desarrollo de ansiolíticos que actúan

moderando la neurotransmisión serotoninérgica sin provocar sedación ni descoordinación.

Agonistas serotoninérgicos

La bupiriona es un agonista serotoninérgico (5-HT_{1A}).

Mecanismo de acción. En el núcleo del rafe, las dendritas de las neuronas serotoninérgicas poseen autorreceptores presinápticos inhibidores del subtipo 5-HT_{1A}, que, cuando son estimulados, disminuyen la descarga de las neuronas 5-HT. Los fármacos de esta clase de ansiolíticos se llaman azapironas y parecen reducir la transmisión 5-HT, al actuar como agonistas parciales en esos receptores 5-HT_{1A}. La bupiriona es un ejemplo.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La bupiriona está indicada para el alivio a corto plazo del trastorno de ansiedad generalizada. Es menos eficaz en el tratamiento de los estados de ansiedad graves y en las crisis de angustia.

Contraindicaciones. Los agonistas 5-HT_{1A} no deben usarse en pacientes epilépticos.

Efectos adversos. Los efectos adversos de los agonistas 5-HT_{1A} son los siguientes: nerviosismo, mareos, cefalea y obnubilación.

Al contrario que las benzodiazepinas, la bupiriona no causa sedación o deterioro cognitivo importantes, y solo comporta un riesgo mínimo de dependencia y abstinencia. No potencia los efectos del alcohol.

Notas terapéuticas. El efecto ansiolítico de este agonista serotoninérgico se desarrolla gradualmente en el transcurso de 1-3 semanas. La bupiriona no actúa igual que las benzodiazepinas; cuando se haga el cambio, se debe reducir gradualmente la benzodiazepina.

Bloqueantes de receptores β-adrenérgicos

Los bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos, o β- bloqueantes, por ejemplo, el propranolol, son muy eficaces mejorando las manifestaciones somáticas de la ansiedad causadas por una excitación simpática importante, como palpitaciones, temblor, sudoración y diarrea.

Mecanismo de acción. Los β-bloqueantes actúan antagonizando los receptores β-adrenérgicos, de manera que la liberación excesiva de catecolaminas no produce respuestas simpáticas, como taquicardia, sudoración, etc. Los β-bloqueantes también se utilizan en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (v. [cap. 4](#)).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los β-bloqueantes están indicados en pacientes con síntomas predominantemente somáticos de la ansiedad; el control de estos, a su vez, impide que aparezcan la preocupación y el temor. Los pacientes con síntomas predominantemente psicológicos pueden no obtener beneficios de este tratamiento, pero los β-bloqueantes pueden ser útiles en pacientes con fobias sociales y reducen el miedo escénico en los músicos, en los que es

fundamental el control preciso de los movimientos.

Contraindicaciones. Los β -bloqueantes no deberían usarse en pacientes con asma.

Efectos adversos. Los β -bloqueantes pueden causar bradicardia, insuficiencia cardíaca, broncoespasmo y vasoconstricción periférica.

Apuntes y sugerencias



Comprender cómo funciona el complejo GABA_A/canal de Cl⁻ es esencial para entender los mecanismos de acción de varias clases de fármacos hipnóticos y ansiolíticos. Debes conocer bien estas clases.

Otros

Históricamente, se han utilizado varios fármacos hipnóticos que aún se prescriben en determinadas circunstancias.

Hidrato de cloral

El hidrato de cloral se metaboliza a tricloroetanol, que es un hipnótico eficaz. Es barato, pero provoca irritación gástrica y no hay datos convincentes de que ofrezca alguna ventaja respecto a las benzodiazepinas más modernas.

El hidrato de cloral y sus derivados fueron hipnóticos muy populares para niños. Según la perspectiva actual, no está justificado administrar hipnóticos en la infancia y el uso de estos fármacos actualmente es muy escaso.

Clometiazol (clormetiazol)

El clometiazol se ha utilizado para el tratamiento del insomnio en los ancianos, porque no tiene efecto resaca. También se ha utilizado para tratar la abstinencia alcohólica aguda, aunque ha sido reemplazado por el clordiazepóxido, una benzodiazepina. Este fármaco prácticamente se ha visto superado por otros y se prescribe con muy poca frecuencia.

Antidepresivos

Si la causa subyacente del insomnio se asocia a depresión, o especialmente en pacientes con depresión que presentan ansiedad y agitación, los antidepresivos tricíclicos (ADT) con acciones sedantes, por ejemplo, la amitriptilina, pueden ser útiles, ya que actúan como hipnóticos cuando se administran al acostarse. Como alternativa, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) corrigen el trastorno del estado de ánimo y reducen los síntomas de ansiedad o insomnio.

Antagonistas del receptor H₁ (antihistamínicos) sedantes

Los antagonistas del receptor H₁ más antiguos, por ejemplo, difenhidramina y prometazina, tienen acciones antagonistas de receptores muscarínicos y

atraviesan la barrera hematoencefálica, causando, con frecuencia, somnolencia y deterioro psicomotor.

Hay varios preparados de difenhidramina que se venden sin receta para aliviar los trastornos temporales del sueño, ya que estos fármacos son relativamente seguros. Sin embargo, la prometazina tiene una semivida prolongada y puede producir efecto resaca.

Melatonina

La melatonina es un agonista de los receptores de melatonina (MT1). La melatonina de liberación prolongada mejora el inicio y la calidad del sueño en pacientes mayores de 55 años con insomnio persistente. También se utiliza en niños con autismo que tienen insomnio.

Nota clínica



Los pacientes ancianos tienen un riesgo elevado de caídas y confusión como consecuencia de tomar hipnóticos. Por tanto, en esta población se deben prescribir con mucha prudencia. A todos los pacientes a los que se prescriban hipnóticos se les debe informar de los riesgos asociados a la conducción de vehículos (p. ej., deterioro del juicio).

Trastornos afectivos

Los trastornos afectivos implican una alteración del estado de ánimo (síntomas cognitivos/emocionales) asociada a cambios conductuales y alteraciones de la energía, el apetito y el sueño (síntomas biológicos). Los trastornos afectivos pueden definirse como los extremos patológicos del espectro continuo de los estados de ánimo normales en el ser humano, desde una excitación y exaltación (manía) extremas hasta estados depresivos graves.

Hay dos tipos de trastornos afectivos: trastornos afectivos unipolares y trastornos afectivos bipolares.

Teoría de las monoaminas en la depresión

La etiología de la depresión mayor no está clara. Se han investigado influencias genéticas, ambientales y neuroquímicas como posibles factores etiológicos.

La explicación neuroquímica más aceptada de la depresión endógena implica a las monoaminas (noradrenalina, serotonina [5-HT] y dopamina). La hipótesis original de la depresión, la «teoría de las monoaminas», afirmaba que la depresión era consecuencia de una carencia funcional de estas aminas transmisoras, mientras que, por el contrario, la manía se debía a un exceso de aminas.

La teoría de las monoaminas explicaría los siguientes hechos:

- Los fármacos que agotan las monoaminas, por ejemplo, la reserpina y la metildopa, son depresores.
- Una amplia variedad de fármacos que incrementan la disponibilidad funcional de los neurotransmisores monoaminas, como, por ejemplo, los ADT y los inhibidores de la MAO, mejoran el estado de ánimo en pacientes con depresión.
- La concentración de monoaminas y sus metabolitos está disminuida en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con depresión.
- En algunas autopsias el hallazgo más constante es una elevación de la capacidad de fijación a los receptores 5-HT₂ corticales.

Sin embargo, la teoría de las monoaminas no puede explicar por qué:

- Varios compuestos que aumentan la disponibilidad funcional de monoaminas, por ejemplo, las anfetaminas, la cocaína y la L-dopa, no afectan al estado de ánimo de los pacientes con depresión.
- Algunos antidepresivos atípicos más antiguos, como el iprindol, actuaban sin alterar los sistemas monoaminérgicos.
- Existe un «retraso terapéutico» de 2 semanas entre los efectos

neuroquímicos completos de los antidepresivos y el inicio de su efecto terapéutico.

Por tanto, es improbable que los mecanismos relacionados con las monoaminas sean responsables por sí solos de los síntomas de la depresión. Otros sistemas que pueden estar involucrados en la depresión son los siguientes:

- El sistema gabaérgico.
- Los sistemas en los que participan neuropéptidos, en particular la vasopresina y los opiáceos endógenos.
- Los sistemas de segundos mensajeros también parecen tener un papel fundamental en algunos tratamientos.

Trastornos afectivos unipolares

La depresión es un trastorno afectivo unipolar frecuente que se caracteriza por estado de ánimo bajo, malestar, desesperación, culpa, apatía, indecisión, falta de energía y cansancio, cambios en el patrón del sueño, pérdida de apetito e ideas suicidas. Se ha intentado clasificar los tipos de depresión según su origen como «reactivas» o «endógenas».

La depresión reactiva es aquella que tiene una causa psicológica clara, por ejemplo, la pérdida de un familiar. Presenta síntomas menos intensos y una probabilidad menor de que haya una alteración biológica. Afecta al 3-10% de la población, su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en mujeres.

En la depresión endógena no existe una causa clara y los síntomas son más graves, por ejemplo, ideas suicidas y una probabilidad mayor de alteración biológica subyacente, por ejemplo, insomnio o anorexia. Aproximadamente el 5% de la población sufre un episodio de depresión y la depresión grave que requiere tratamiento afecta a 1 de cada 4 mujeres y a 1 de cada 10 hombres. Sin embargo, en la depresión leve no se recomiendan los antidepresivos, que generalmente se prescriben solo en la depresión moderada o grave.

Es importante distinguir entre la depresión reactiva y la depresión endógena, ya que algunos datos indican que la endógena tiende a responder mejor al tratamiento farmacológico.

Tratamiento de la depresión unipolar

Las clases principales de fármacos que se utilizan para tratar la depresión y sus mecanismos de acción se resumen en la [tabla 8.3](#).

Tabla 8.3

Clases principales de antidepresivos y sus mecanismos de acción

Clase de antidepresivo	Ejemplos	Mecanismo de acción
Antidepresivos tricíclicos (ADT)	Amitriptilina Imipramina Lofepramina	Bloqueo inespecífico de la captación de monoaminas
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)	Fluoxetina Paroxetina Sertralina	Bloqueo selectivo de la recaptación de 5-HT
Inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina (IRSN)	Venlafaxina	Bloqueo selectivo de la captación de 5-HT y noradrenalina
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	Fenelzina Tranilcipromina	Bloqueo irreversible no competitivo y no selectivo de la MAO _A y MAO _B
Inhibidores reversibles de la MAO _A (IRMA)	Moclobemida	Inhibición reversible y selectiva de la MAO _A
Atípicos	Reboxetina Mirtazapina	Actúan por varios mecanismos que no se conocen con detalle

5-HT, 5-hidroxitriptamina; MAO, monoaminoxidasa.

Antidepresivos tricíclicos y fármacos relacionados

Ejemplos de ADT y fármacos relacionados son los siguientes: la amitriptilina, la imipramina, la dosulepina (dotiepina) y la lofepramina.

Mecanismo de acción. Los ADT actúan bloqueando la captación por la terminación presináptica de 5-HT y de noradrenalina desde la hendidura sináptica (fig. 8.5). También tienen cierta afinidad por los receptores H₁ y muscarínicos, y por los receptores α_1 y α_2 .

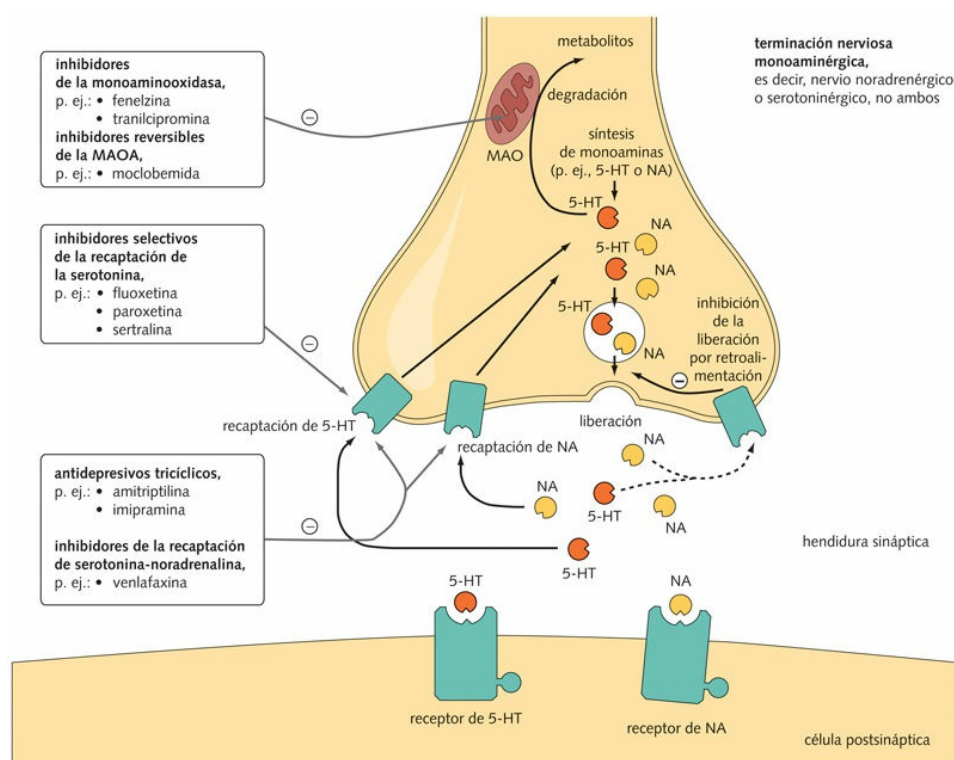


FIG. 8.5 Lugar de acción de las clases principales de fármacos utilizados para tratar la depresión unipolar. 5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina); MAO, monoaminoxidasa; NA, noradrenalina.

Contraindicaciones. Los ADT y fármacos relacionados no deben usarse en las situaciones siguientes:

- Infarto de miocardio reciente o arritmias (especialmente, bloqueo cardíaco), ya que los ADT aumentan el riesgo de anomalías de la conducción.
- Fase maníaca.
- Hepatopatía grave.
- Epilepsia, ya que los ADT reducen el umbral de las crisis.
- Pacientes que toman otros fármacos anticolinérgicos, alcohol o epinefrina, ya que los ADT potencian sus efectos.

La lidocaína está contraindicada en combinación con ADT, debido a una interacción farmacológica potencialmente mortal.

Efectos adversos. Aunque los ADT son un tratamiento eficaz para la depresión, sus efectos adversos pueden reducir el cumplimiento y la aceptación del tratamiento por parte de los pacientes. Los efectos secundarios son los siguientes:

- Efectos bloqueantes muscarínicos, como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento.
- Efectos bloqueantes α -adrenérgicos, que provocan hipotensión postural.
- Bloqueo de la captación de noradrenalina en el corazón, aumentando el riesgo de arritmias.
- Efectos bloqueantes de histamina, lo que provoca sedación.
- Aumento de peso.

Los ADT son relativamente peligrosos en caso de sobredosis. Los pacientes padecen confusión, síntomas maníacos y arritmias potencialmente mortales debido a las propiedades cardiotóxicas del fármaco.

Notas terapéuticas. Ningún ADT tiene una actividad antidepresiva mayor que los demás y la elección del fármaco está determinada normalmente por unos efectos secundarios más aceptables o deseados. Por ejemplo, los fármacos con acciones sedantes, como la amitriptilina o la trimipramina, son los ADT de elección para pacientes con estados de agitación o ansiedad. El ADT más moderno es la lofepramina, que provoca menos efectos secundarios antimuscarínicos y es menos peligroso en caso de sobredosis.

Los efectos terapéuticos tardan 2-3 semanas en desarrollarse. Los ADT deben retirarse lentamente.

Debe tenerse en cuenta que la amitriptilina a veces se utiliza a dosis menores en el tratamiento del dolor neuropático.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina

Los ISRS son la clase de antidepresivos introducida más recientemente. La fluoxetina es un ISRS. Otros ejemplos son el citalopram, la fluvoxamina, la paroxetina y la sertralina.

Mecanismo de acción. Los ISRS actúan con una elevada especificidad, ejerciendo una inhibición potente de la recaptación por las terminaciones nerviosas de la serotonina en la hendidura sináptica, mientras que tienen efectos solo mínimos sobre la recaptación de noradrenalina (v. [fig. 8.5](#)). Bloquean los transportadores de serotonina, que pertenecen a la clase de transportadores acoplados a Na^+/Cl^- .

Contraindicaciones. Los ISRS no deben usarse con inhibidores de la MAO, ya que la combinación puede causar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal de hipertermia y colapso cardiovascular.

Efectos adversos. El perfil de los efectos adversos de los ISRS es mucho mejor que el de los ADT y los inhibidores de la MAO, ya que no presentan interacciones con aminas, ni acciones anticolinérgicas, bloqueo adrenérgico o efectos tóxicos en caso de sobredosis. Sin embargo, los efectos adversos, causados por sus efectos en los nervios serotoninérgicos de todo el organismo, son los siguientes: náuseas, diarrea, insomnio, ansiedad y agitación. A veces, la disfunción sexual que pueden producir es un problema.

Notas terapéuticas. Los ISRS tienen una eficacia parecida a la de los ADT. Sus ventajas clínicas y la ausencia de efectos secundarios son la causa de su popularidad. Los ISRS son los antidepresivos más prescritos en la actualidad porque son el tratamiento de primera línea contra la depresión.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-noradrenalina

La venlafaxina es el antidepresivo de tipo inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) más utilizado.

Mecanismo de acción. Los IRSN potencian la actividad neurotransmisora en el SNC, al bloquear al transportador encargado de la recaptación de la norepinefrina y la serotonina (v. [fig. 8.5](#)).

Contraindicaciones. Las interacciones farmacológicas de los IRSN son muy parecidas a las de los ISRS, si bien hay que tener más cuidado con los pacientes hipertensos, ya que la venlafaxina eleva la presión arterial.

Efectos adversos. Los efectos adversos de los IRSN son parecidos a los de los ISRS, pero menos frecuentes.

Notas terapéuticas. Los efectos farmacológicos de la venlafaxina son parecidos a los de los ADT, pero los efectos adversos son menores, porque tienen poca afinidad por los receptores colinérgicos e histaminérgicos, así como los α -adrenérgicos.

Nota clínica



La depresión leve se puede tratar con terapias cognitivas conductuales (TCC). Sin embargo, el tratamiento eficaz de la depresión moderada o grave a menudo requiere TCC y una combinación de antidepresivos. En los casos

graves y potencialmente mortales se puede utilizar la terapia electroconvulsiva para obtener una mejoría rápida y a corto plazo de los síntomas graves cuando otras opciones de tratamiento han fracasado.

Inhibidores de la monoaminoxidasa

Ejemplos de inhibidores irreversibles de la MAO son los siguientes: la fenelzina, la tranilcipromina y la isocarboxazida, mientras que la moclobemida es un inhibidor reversible de la MAO_A (IRMA).

Mecanismo de acción. Los inhibidores de la MAO bloquean la acción de la MAO_A y la MAO_B, que son enzimas neuronales que metabolizan las monoaminas (noradrenalina, 5-HT y dopamina) (v. [fig. 8.5](#)). La MAO tiene dos isoformas principales, MAO_A y MAO_B. La inhibición de la MAO_A se correlaciona con la actividad antidepressiva. Se comercializan bloqueantes irreversibles no selectivos de la MAO_A y la MAO_B, y fármacos que inhiben reversiblemente la MAO_A.

Efectos adversos. Pueden presentarse interacciones con los alimentos, como la «reacción al queso». Las MAO de la pared intestinal y del hígado normalmente degradan la tiramina ingerida en la dieta, pero, cuando se inhiben estas enzimas, la tiramina alcanza la circulación y provoca la liberación de la noradrenalina de los terminales nerviosos simpáticos, lo cual, a su vez, provoca un aumento intenso y potencialmente mortal de la presión arterial. Por tanto, los pacientes que reciben inhibidores de la MAO deben evitar alimentos ricos en tiramina, como el queso, la carne de caza y las bebidas alcohólicas. También deben evitarse los medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas (p. ej., medicamentos anticonvulsivos y descongestivos nasales). Los inhibidores de la MAO no son específicos y reducen el metabolismo de los barbitúricos, los opioides y el alcohol. Los efectos secundarios son los siguientes: estimulación del SNC, lo que provoca excitación y temblor; bloqueo simpático, lo que causa hipotensión postural, y bloqueo muscarínico, lo que causa sequedad de boca y visión borrosa. La fenelzina puede ser hepatotóxica.

Notas terapéuticas. La respuesta al tratamiento puede retrasarse durante 3 semanas o más. Los pacientes con depresión o fobias con rasgos atípicos, hipocondríacos o histéricos son los que responden mejor a los inhibidores de la MAO. Los inhibidores de la MAO se reservan, principalmente, para la depresión refractaria a otros antidepressivos debido a las restricciones alimentarias y farmacológicas apuntadas anteriormente.

Antidepressivos atípicos

Ejemplos de antidepressivos atípicos son los siguientes: la reboxetina, la mirtazapina y el triptófano.

Mecanismo de acción. La reboxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, que aumenta la concentración de este neurotransmisor en la hendidura sináptica. La mirtazapina tiene una

actividad bloqueante de los receptores α_2 -adrenérgicos, lo que puede aumentar la cantidad de noradrenalina en la hendidura sináptica al actuar en los autorreceptores α_2 , que son inhibidores en las terminaciones nerviosas noradrenérgicas centrales. El triptófano es un aminoácido precursor de la serotonina.

Contraindicaciones. Las contraindicaciones de los antidepresivos atípicos son parecidas a las de los ADT.

Efectos adversos. Los antidepresivos atípicos provocan, en general, menos efectos secundarios autónomos y son menos peligrosos en caso de sobredosis, debido a su menor cardiotoxicidad en comparación con los ADT. La mirtazapina puede causar agranulocitosis. El triptófano se asocia al síndrome de mialgia eosinófila.

Notas terapéuticas. La mirtazapina es sedante y, por tanto, se utiliza en la depresión cuando se desea un cierto grado de sedación. Ni la reboxetina ni la mirtazapina son fármacos utilizados actualmente como primera línea para el tratamiento de la depresión. El uso del triptófano requiere la supervisión de un especialista, debido al efecto adverso comentado anteriormente.

Trastorno afectivo bipolar

El trastorno afectivo bipolar se presenta con estados de ánimo y comportamientos que varían entre la depresión y la manía, y previamente se lo conocía como trastorno maníaco depresivo.

El trastorno afectivo bipolar aparece en edades más tempranas que la depresión unipolar y tiende a ser hereditario. Afecta al 1% de la población y puede ir asociado a fenómenos psicóticos.

Tratamiento de los trastornos afectivos bipolares

El trastorno afectivo bipolar se trata con una combinación de estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos, y, en ocasiones, antipsicóticos. Los fármacos estabilizadores del estado de ánimo son los siguientes: litio y carbamazepina.

Litio

El litio se administra como carbonato de litio y es el estabilizador del estado de ánimo más utilizado. Presenta actividad antimaníaca y antidepresiva.

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción del litio es desconocido, pero probablemente implica la modulación de vías de segundos mensajeros adenosina monofosfato cíclico e inositol trifosfato. Se sabe que inhibe la vía utilizada para la recaptación del inositol para la resíntesis de polifosfoinositoles. Puede que ejerza su efecto reduciendo las concentraciones de lípidos, que son importantes para la transducción de señales en las neuronas del encéfalo.

Indicaciones. Las sales de litio se utilizan principalmente en la profilaxis y

tratamiento (habitualmente de segunda línea) del trastorno afectivo bipolar, pero también en la profilaxis y tratamiento de la manía aguda y en la profilaxis de la depresión recurrente resistente.

Contraindicaciones. Algunos fármacos pueden interactuar aumentando la concentración plasmática de litio y, por tanto, deben evitarse. Estos fármacos son los siguientes: antipsicóticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), diuréticos y fármacos cardiológicos. El litio se excreta por vía renal y, en consecuencia, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos. El litio tiene una semivida plasmática larga y un margen terapéutico estrecho; por tanto, los efectos secundarios son frecuentes y es esencial monitorizar la concentración plasmática. Los efectos secundarios precoces son los siguientes: sed, náuseas, diarrea, temblor y poliuria, mientras que los efectos secundarios tardíos son los siguientes: aumento de peso, edema, acné, diabetes insípida nefrótica e hipotiroidismo. Los efectos secundarios y los efectos de la sobredosis (concentración sérica >2-3 mmol/l) consisten en vómitos, diarrea, temblor, ataxia, confusión y coma.

Notas terapéuticas. La vigilancia estricta después de iniciar el tratamiento es esencial.

Carbamazepina

La carbamazepina es tan eficaz como el litio en la profilaxis del trastorno afectivo bipolar y la manía aguda, en particular en el trastorno afectivo bipolar de alternancia rápida. Sin embargo, la mayor parte de las ocasiones se prescribe como anticonvulsivo (v. más adelante).

Mecanismo de acción. La carbamazepina es un agonista gabaérgico y esta puede ser la base de sus propiedades antimaníacas. Se desconoce la importancia de su efecto en la estabilización del sodio neuronal y sobre los canales del calcio.

Efectos adversos. Somnolencia, diplopía, náuseas, ataxia, erupción cutánea y cefalea, trastornos sanguíneos, como agranulocitosis y leucopenia, e interacciones farmacológicas con el litio, los antipsicóticos, los ADT y los inhibidores de la MAO. El efecto de la carbamazepina en la inducción de enzimas hepáticas puede afectar al metabolismo de muchos fármacos. La intoxicación aguda se asocia a diplopía, ataxia, clono, temblor y sedación.

Notas terapéuticas. Al inicio del tratamiento con carbamazepina, se debe monitorizar su concentración plasmática para establecer la dosis adecuada de mantenimiento.

Trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos se caracterizan por un estado mental en el que el sujeto pierde el contacto con la realidad, incluyendo varias anomalías de la percepción, el pensamiento y las ideas.

Las enfermedades de tipo psicótico son las siguientes:

- Esquizofrenia.
- Trastorno esquizoafectivo.
- Trastornos con ideas delirantes.
- Algunas enfermedades que cursan con depresión y manía.

Los neurolépticos, o antipsicóticos, son fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos psicóticos.

Esquizofrenia

Epidemiología

La esquizofrenia se desarrolla típicamente en personas de 15- 45 años. Se presenta con una incidencia relativamente estable entre las diversas culturas y afecta al 1% de la población, con una mayor proporción de varones afectados.

Síntomas y signos

La esquizofrenia es una enfermedad psicótica que se caracteriza por muchos síntomas que afectan al pensamiento, a la percepción, a la emoción y a la voluntad.

Los síntomas se clasifican en dos grupos (positivos y negativos) y pueden tener causas subyacentes diferentes.

Los síntomas positivos son los siguientes:

- Ideas delirantes: creencias personales falsas que se mantienen con una convicción absoluta.
- Alucinaciones: percepciones falsas en ausencia de un estímulo externo real. Con mayor frecuencia son de tipo auditivo (se oyen voces) y se presentan en el 60-70% de los pacientes con esquizofrenia, pero también pueden ser visuales, táctiles u olfativas.
- Alienación del pensamiento y pensamiento alterado: los pacientes creen que sus pensamientos están bajo el control de una entidad exterior (como los alienígenas o el MI5). Este tipo de creencia es frecuente y los procesos de pensamiento resultan, a menudo, incomprensibles.

Los síntomas negativos son los siguientes:

- Alogia: restricción de la cantidad de habla espontánea.
- Aplanamiento afectivo: pérdida de la capacidad de experimentar y de expresar normalmente las emociones.
- Retraimiento social.
- Anhedonia: incapacidad de experimentar placer.
- Apatía: descenso de la energía, el interés y la respuesta a los estímulos.
- Déficit de atención: falta de atención en el trabajo o en el hogar.

La distinción entre síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia es importante, ya que los fármacos neurolépticos tienden a ser más eficaces en los primeros, mientras que los segundos son bastante resistentes al tratamiento y comportan un pronóstico peor.

Teorías de la esquizofrenia

La causa de la esquizofrenia sigue siendo un misterio. A este respecto, cualquier teoría debe tener en cuenta la importante, aunque no constante, tendencia hereditaria (concordancia del 50% en gemelos monocigotos), así como los factores ambientales conocidos que predisponen a su desarrollo.

Se han propuesto muchas hipótesis para explicar las manifestaciones de la esquizofrenia utilizando los neurotransmisores en el encéfalo. En particular, el posible papel de una actividad dopaminérgica excesiva ha atraído una atención considerable. Los datos que apoyan esta teoría son los siguientes:

- La mayoría de los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos, siendo su dosis, en la práctica clínica, proporcional a la capacidad de bloquear los receptores D₂.
- Los estudios con ligandos mediante tomografía computarizada mediante emisión de fotón único (SPECT) demuestran que hay un número mayor de receptores D₂ en el núcleo *accumbens* de los pacientes con esquizofrenia.
- Los síntomas psicóticos pueden inducirse administrando fármacos que aumenten la actividad dopaminérgica (p. ej., antiparkinsonianos).

Sin embargo, hay muchos otros datos que la teoría dopaminérgica no puede explicar. Las investigaciones actuales indican la posible participación de otros neurotransmisores en la esquizofrenia, como 5-HT, GABA y glutamato. Aunque la teoría de la dopamina no puede explicar muchas de las características y hallazgos de la esquizofrenia, el tratamiento farmacológico utilizado en estos momentos (neurolépticos típicos) se dirige a la transmisión dopaminérgica ([tabla 8.4](#)).

Tabla 8.4

Clases de receptores de dopamina

Tipo	2.º mensajero y efectos celulares	Localización en el SNC y función propuesta
D ₁	Aumento del AMPc	Inhibición principalmente postsináptica Sus funciones no están claras
D ₂	Disminución del AMPc, aumento de conductancia de K ⁺ , disminución de la conductancia de Ca ²⁺	Inhibición principalmente presináptica de la síntesis o liberación de dopamina en los sistemas nigroestriados, mesolímbicos y tuberoinfundibulares La afinidad de los neurolepticos por los receptores D ₂ se correlaciona con la potencia antipsicótica
D ₃	Desconocidos	Se localizan principalmente en estructuras límbicas y corticales relacionadas con las funciones cognitivas y la conducta emocional No está claro si los efectos antipsicóticos de los neurolepticos están mediados por el tipo D ₃
D ₄	Desconocidos	Similar al tipo D ₃ ; la clozapina tiene una afinidad particular por los receptores D ₄

AMPc, adenosina monofosfato cíclico; SNC, sistema nervioso central.

Nota clínica



El Sr. Sarhan, cartero de 28 años, fue localizado a las 5 de la mañana de pie ante el puente de Londres gritando: «¡A la libertad se llega volando!». Anteriormente, le habían visto deambular erráticamente, arrojando una bolsa con sus cartas al río Támesis. La policía logró sujetarle justo antes de que saltara y lo llevó al servicio de urgencias. Lo atiende el psiquiatra de guardia. El Sr. Sarhan está muy agitado y grita: «¡Me dieron el poder de volar, déjenme probar, puedo hacerlo, no me roben mis poderes, váyanse!». La exploración del estado mental apoya el diagnóstico de esquizofrenia. La anamnesis se obtiene a través de los padres, quienes informan de que el paciente se ha mostrado más activo y con un comportamiento más extraño en el último año, pero pensaban que se debía al estrés. Poco después de su ingreso, comenzó a increpar y a empujar al personal con la intención de marcharse, a pesar de que no le dejaban. Se le tranquilizó inmediatamente con haloperidol y fue ingresado al amparo de una orden judicial.

Tratamiento de la esquizofrenia

El tratamiento de la esquizofrenia y de todas las demás enfermedades psicóticas implica utilizar medicamentos antipsicóticos: los fármacos neurolepticos. Estos fármacos consiguen una mejoría general de todos los síntomas positivos de la esquizofrenia, aunque no está tan clara su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia crónica con síntomas negativos.

Mecanismo de acción. Los fármacos antipsicóticos tienen estructuras variadas y se pueden dividir en varias clases (tablas 8.4 y 8.5). Entre los neurolepticos típicos, existe una correlación importante entre la potencia clínica y la

afinidad por los receptores D₂.

Tabla 8.5

Clases de fármacos neurolépticos

Clase	Clasificación química	Ejemplos
Antipsicóticos típicos	Fenotiazinas: con cadena lateral propilamínica con cadena lateral piperidínica con cadena lateral piperazínica Butirofenonas Tioxantenos	Clorpromazina Tioridazina Flufenazina Haloperidol Flupentixol
Antipsicóticos atípicos	Dibenzodiazepinas Bloqueantes de dopamina/5-HT: difenilbutilpiperidinas benzamidas sustituidas benzisoxazoles	Clozapina, olanzapina Pimozida Sulpirida Risperidona

5-HT, 5-hidroxitriptamina.

Los neurolépticos tardan días o semanas en actuar, lo que indica que los efectos secundarios (p. ej., aumento del número de receptores D₂ en las estructuras límbicas) pueden ser más importantes que el efecto directo del bloqueo del receptor D₂.

La mayoría de los neurolépticos también bloquean otros receptores monoaminérgicos, lo que a menudo es la causa de algunos de los efectos secundarios de esos fármacos.

La distinción entre los fármacos típicos y atípicos no está claramente definida, pero se basa, en parte, en la incidencia de efectos secundarios motores extrapiramidales y, en parte, en la especificidad por los receptores. Los neurolépticos atípicos son menos propensos a producir trastornos motores respecto a otros fármacos y sus perfiles farmacológicos tienden a ser distintos respecto a la dopamina y a su especificidad por otros receptores.

Vía de administración. Todos los neurolépticos se pueden administrar por vía oral, aunque algunos de los fármacos típicos pueden administrarse por vía intramuscular, lo que prolonga su liberación y facilita el cumplimiento terapéutico.

Neurolépticos típicos

Fenotiazinas

Esta clase de compuestos se divide, a su vez, en tres grupos según el tipo de cadena lateral unida al farmacóforo (el anillo fenotiazínico) (v. [tabla 8.5](#)). Los patrones de efectos secundarios varían en función de las distintas cadenas laterales:

- Las cadenas laterales de propilamina, como en la clorpromazina, producen sedación intensa, bloqueo muscarínico moderado y

trastorno motor moderado. Estos fármacos están indicados para pacientes violentos, debido a su efecto sedante.

- Las cadenas laterales de piperidina, como en la tioridazina, producen una sedación moderada, bloqueo muscarínico intenso y pocos trastornos motores. Por todo ello, estos fármacos están indicados en ancianos.
- Las cadenas laterales de piperazina, como en la flufenazina, producen poca sedación, escaso bloqueo muscarínico y una importante alteración motora. Estos fármacos están contraindicados en ancianos, debido a sus efectos motores.

Butirofenonas y tioxantenos

Los grupos de compuestos butirofenonas y tioxantenos tienen el mismo perfil de sedación leve, escaso bloqueo muscarínico e incidencia alta de trastornos motores.

Un ejemplo de butirofenona es el haloperidol, mientras que el flupentixol es un ejemplo de tioxanteno.

Neurolépticos atípicos

Dibenzodiazepinas

Las dibenzodiazepinas, como la clozapina y la olanzapina, tienen una afinidad baja por el receptor D_2 y una afinidad alta por los receptores D_1 y D_4 .

Indicaciones. Se recomienda la olanzapina como tratamiento de primera línea de los pacientes con esquizofrenia. La clozapina se prescribe en los casos refractarios debido al riesgo del 1% de neutropenia potencialmente mortal.

Efectos adversos. La clozapina tiene una incidencia baja de efectos adversos motores debido a su baja afinidad por el receptor D_2 . Los efectos secundarios de las dibenzodiazepinas son los siguientes: hipersalivación, sedación, aumento de peso, taquicardia e hipotensión.

Notas terapéuticas. La olanzapina es similar a la clozapina, si bien comporta un riesgo menor de provocar agranulocitosis.

Apuntes y sugerencias



Los antipsicóticos se utilizan para el tratamiento de la manía aguda y la esquizofrenia. Habitualmente se prescribe olanzapina, quetiapina, risperidona y haloperidol. Si una combinación de dos antipsicóticos no es eficaz o no se tolera, entonces se añade litio. En los casos en los que el litio no es adecuado a veces se prescribe valproato sódico.

Bloqueantes dopaminérgicos/5-HT

Ejemplos de bloqueantes de dopamina y 5-HT son las difenilbutilpiperidinas

(p. ej., la pimozida y la sulpirida) y los benzisoxazoles (p. ej., la risperidona).

La sulpirida y el fármaco más moderno, pimozida, muestran una selectividad alta por los receptores D_2 respecto a los receptores D_1 u otros receptores de neurotransmisores. Ambos fármacos son eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia, pero se atribuye a la sulpirida una tendencia menor a causar efectos adversos motores. La pimozida es parecida, aparentemente, a los fármacos neurolépticos convencionales, pero con una duración de acción más prolongada, lo que permite su administración una vez al día.

Los benzisoxazoles, como la risperidona, muestran una afinidad alta por los receptores 5-HT y una afinidad menor por los receptores D_2 . Con esta clase de fármacos, los efectos secundarios motores extrapiramidales son menos frecuentes que con los neurolépticos «clásicos».

El fumarato de quetiapina es una dibenzotiazepina y actúa como antagonista de los receptores D_1 , D_2 , 5-HT_{1A} y 5-HT₂.

El aripiprazol parece ejercer sus efectos antipsicóticos principalmente por *agonismo parcial* en el receptor D_2 . También es un agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A} y, como los demás antipsicóticos atípicos, presenta un perfil antagonista en el receptor 5-HT_{2A}, así como una afinidad moderada por los receptores histamínicos y α -adrenérgicos.

La zotepina es bastante eficaz frente a los síntomas negativos de la esquizofrenia. Se cree que este efecto se debe a su inhibición de la recaptación de la noradrenalina. También posee una afinidad elevada por los receptores de dopamina D_1 y D_2 , y afecta a los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ y 5-HT₇.

Efectos adversos de los neurolépticos

Los fármacos neurolépticos provocan varios efectos adversos ([cuadro 8.1](#)), que, en su mayoría, se pueden deducir de sus acciones farmacológicas, como la alteración de las vías dopaminérgicas (la acción principal de la mayoría de los neurolépticos) y el bloqueo de los receptores de monoaminas y de otros tipos, como los muscarínicos, los receptores α -adrenérgicos y los receptores de la histamina.

Cuadro 8.1 Efectos adversos de los neurolépticos

- Efectos neurológicos agudos: distonía aguda, acatisia, parkinsonismo.
- Efectos neurológicos crónicos: discinesia tardía, distonía tardía.
- Efectos neuroendocrinos: amenorrea, galactorrea, esterilidad.
- Reacciones idiosincrásicas: síndrome neuroléptico maligno.
- Efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, fracaso de la eyaculación.

- Efectos antihistamínicos: sedación.
- Efectos antiadrenérgicos: hipotensión, arritmias.
- Otros: fotosensibilidad, hipersensibilidad al calor, ictericia colestásica, pigmentación de la retina.

(Modificado de Page et al. 2006)

Además, cada fármaco puede causar reacciones inmunitarias y presenta un perfil de efectos secundarios que es característico.

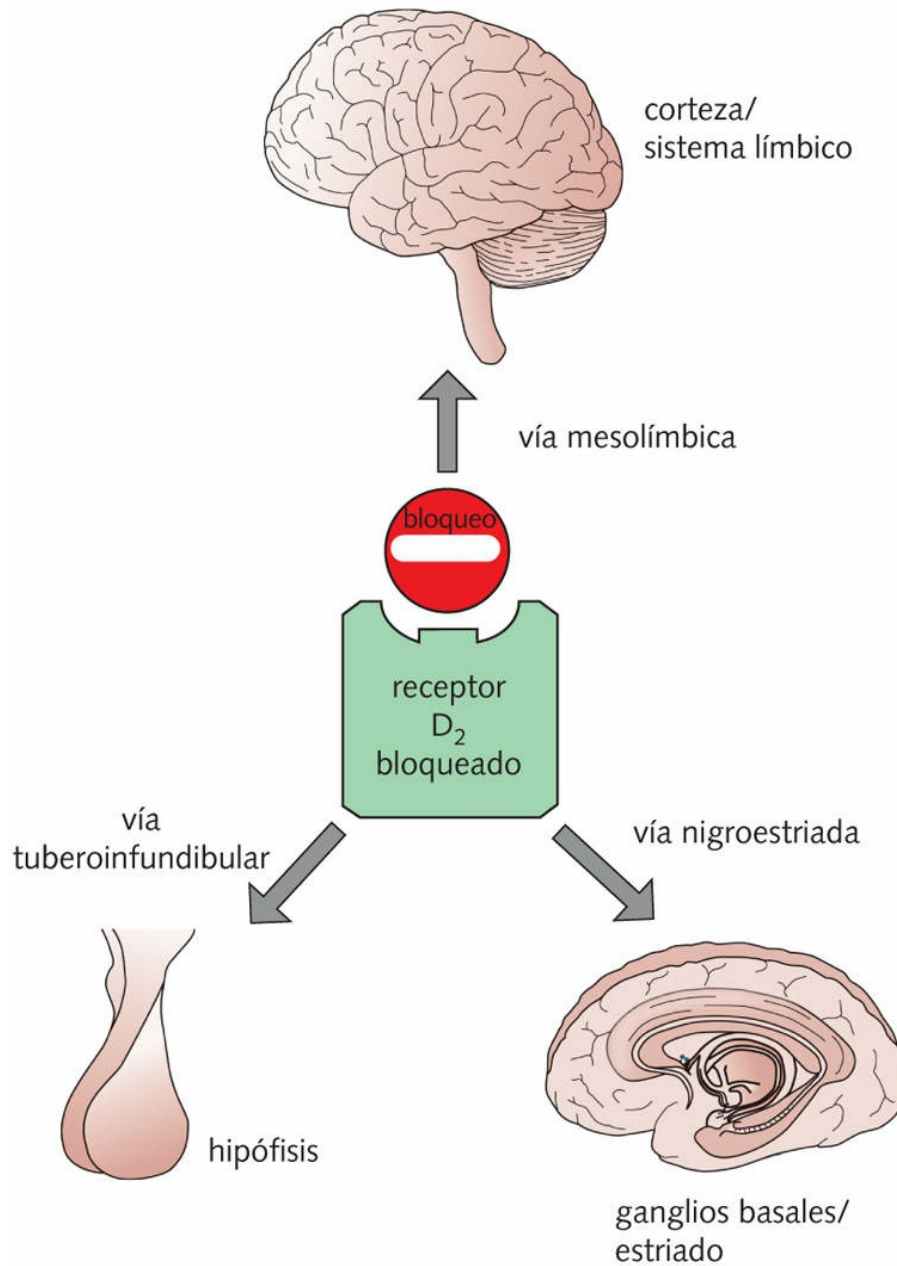
Efectos adversos en las vías dopaminérgicas

En el encéfalo hay tres vías dopaminérgicas principales ([fig. 8.6](#)):

- Vías dopaminérgicas mesolímbicas y/o mesocorticales, que discurren desde grupos de células en el mesencéfalo hasta el núcleo *accumbens* y la amígdala. Estas vías afectan al pensamiento y a la motivación.
- Vías dopaminérgicas nigroestriadas, que discurren desde el mesencéfalo hasta los núcleos caudados. Estas vías son importantes para el control fino de los movimientos.
- Neuronas tuberoinfundibulares, que discurren desde el hipotálamo hasta la hipófisis, cuyas secreciones regulan.

efectos psicológicos

- antipsicóticos
- alteraciones psicomotoras
- sedación



efectos neuroendocrinos

- hiperprolactinemia
- amenorrea
- galactorrea
- ginecomastia
- esterilidad
- aumento de peso

trastornos del movimiento

- parkinsonismo
- distonía
- acatisia
- discinesia tardía

FIG. 8.6 Efecto del bloqueo del receptor D₂ de la dopamina en las vías dopaminérgicas del encéfalo.

El antagonismo de los receptores dopaminérgicos interfiere con el funcionamiento normal de esas vías, provocando tanto efectos secundarios como el efecto antipsicótico deseado. Este antagonismo es la causa de los siguientes efectos secundarios más graves asociados al uso de neurolépticos:

- Efectos psicológicos: se deben al bloqueo de receptores D₂ de la vía mesolímbica o mesocortical.
- Trastornos del movimiento: se deben al bloqueo del receptor D₂ de las vías nigroestriadas.
- Trastornos neuroendocrinos: se deben al bloqueo del receptor D₂ de la vía tuberoinfundibular.

Se cree que los neurolépticos típicos ejercen sus efectos antipsicóticos mediante el antagonismo de los nervios dopaminérgicos de la vía mesocortical mesolímbica. Sin embargo, como efectos secundarios de la inhibición dopaminérgica mesolímbica y mesocortical, es frecuente encontrar sedación y deterioro funcional.

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales (cuerpo estriado) provoca, a menudo, dificultad respiratoria y trastornos del movimiento incapacitantes. Se producen dos tipos principales de trastornos motores. Los síntomas reversibles de tipo Parkinson (temblor, rigidez y acinesia) se tratan mediante reducción de la dosis, fármacos anticolinérgicos o cambiando a un neuroléptico atípico. Meses o años después de comenzar el tratamiento neuroléptico, se presenta una discinesia tardía de desarrollo lento, a menudo irreversible, y que se manifiesta como movimientos involuntarios de la cara, tronco y extremidades. Puede ser consecuencia de la proliferación o la sensibilización de los receptores dopaminérgicos. Su incidencia es impredecible y afecta, aproximadamente, al 20% de los pacientes que toman neurolépticos a largo plazo. El tratamiento fracasa, en general. Los neurolépticos atípicos más modernos tienen menos probabilidades de inducir discinesia tardía.

Al reducir la retroalimentación negativa en la hipófisis anterior, se puede provocar un exceso de secreción de prolactina (hiperprolactinemia), que da lugar a ginecomastia, galactorrea, irregularidades menstruales, impotencia y aumento de peso en algunos pacientes (v. [fig. 8.6](#)).

Efectos adversos derivados del bloqueo no selectivo de receptores

Los efectos adversos de los neurolépticos derivados del bloqueo no selectivo de los receptores son los siguientes:

- Efectos anticolinérgicos debidos al antagonismo de los receptores muscarínicos, como sequedad de boca, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa, etc.
- Efectos adversos debidos al antagonismo de los receptores α -adrenérgicos. Muchos neurolépticos pueden bloquear receptores α -adrenérgicos y causar hipotensión postural.
- Efectos adversos debidos al antagonismo de los receptores centrales H_1 de la histamina que pueden contribuir a la sedación.

Efectos adversos de algunos fármacos concretos o debidos a reacciones inmunitarias

La clozapina (fármaco neuroléptico) puede causar neutropenia debido a la toxicidad en la médula ósea, mientras que la pimozida puede causar muerte súbita como consecuencia de una arritmia cardíaca.

Las reacciones inmunitarias a los fármacos neurolépticos son las siguientes: dermatitis, erupción cutánea, fotosensibilidad y urticaria, que son más frecuentes con las fenotiazinas, que también pueden producir depósitos en la córnea y el cristalino.

Síndrome neuroléptico maligno

Es el efecto adverso de los neurolépticos que produce más mortalidad. Se trata de una reacción idiosincrásica de fisiopatología desconocida. Los síntomas son los siguientes: fiebre, trastorno motor extrapiramidal, rigidez muscular y coma. Debe administrarse un tratamiento de urgencia.

Apuntes y sugerencias



Los neurolépticos tienen muchos efectos secundarios, algunos relacionados y otros no relacionados con su mecanismo de acción principal (antagonismo de los receptores dopaminérgicos). Debes conocerlos muy bien, ya que se trata de un tema habitual en los exámenes.

Fármacos utilizados para el trastorno de hiperactividad con déficit de atención

Anfetaminas

La dexanfetamina es un ejemplo.

Mecanismo de acción. Las anfetaminas actúan liberando monoaminas (dopamina y noradrenalina) en el encéfalo. Los principales efectos centrales de estos fármacos son aumento de la energía, anorexia e insomnio.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Se utilizan para tratar el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños. A veces se utiliza en el tratamiento de la

narcolepsia.

Contraindicaciones. Hipertensión de moderada a grave, cardiopatía estructural, hipotiroidismo.

Efectos adversos. Molestias digestivas, palpitaciones y pérdida de peso. También se pueden presentar alucinaciones, paranoia y conducta agresiva si se utilizan prolongadamente.

Metilfenidato

El metilfenidato también se administra por vía oral para el tratamiento del TDAH. Produce una elevación profunda y mantenida de la noradrenalina y la dopamina extracelulares.

Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad crónica en la que las crisis son consecuencia de una descarga anómala de alta frecuencia desde un grupo de neuronas, que comienza focalmente y después se disemina en un grado variable para afectar a otras partes del encéfalo. En función del foco y de la diseminación de las descargas, las crisis se pueden clasificar en dos categorías:

- Parciales (focales), que se originan en un foco específico y no se diseminan para afectar a otras áreas corticales.
- Generalizadas, que normalmente tienen un foco (a menudo en el lóbulo temporal) y después se diseminan hacia otras áreas.

Los diversos síndromes con epilepsia se pueden clasificar en función del tipo y patrón de las crisis, teniéndose en cuenta las demás características clínicas (como la edad de inicio), la localización anatómica del foco y la etiología.

Tipos de síndromes epilépticos comunes

Los síndromes epilépticos son consecuencia de crisis generalizadas o de crisis focales ([tabla 8.6](#)).

Tabla 8.6

Clasificación de los síndromes epilépticos más frecuentes

Crisis parciales (focales localizadas)	Crisis generalizadas
Epilepsia psicomotora (del lóbulo temporal) Epilepsia motora parcial	Crisis tónico-clónicas o epilepsia de tipo gran mal Crisis de ausencia o epilepsia de tipo pequeño mal

Las crisis generalizadas implican una pérdida de conciencia y pueden ser convulsivas o no convulsivas:

- Tónico-clónicas (crisis de gran mal): crisis convulsivas generalizadas que se caracterizan por períodos de rigidez muscular tónica seguidos más tarde por sacudidas de todo el cuerpo (clono).
- Ausencias (epilepsia de pequeño mal): crisis generalizadas que se caracterizan por una alteración del estado de consciencia que dura menos de 10 s. Se producen más habitualmente en niños, en los que se pueden confundir con sueños diurnos.

El efecto de las crisis focales en el cuerpo depende de la localización del foco que produce las señales anómalas: por ejemplo, la afectación de la corteza motora producirá convulsiones, mientras que la del tronco del

encéfalo puede producir inconsciencia. La epilepsia psicomotora o del lóbulo temporal es consecuencia de una crisis parcial con actividad cortical localizada en el lóbulo temporal. Estas crisis se caracterizan por pérdida de consciencia o confusión, amnesia, inestabilidad emocional, comportamiento atípico y arrebatos de mal humor.

Las crisis motoras parciales tienen el foco en las regiones motoras corticales y se presentan con actividad convulsiva o tónica en función de las neuronas afectadas, por ejemplo, el brazo izquierdo.

Otro tipo de síndrome epiléptico es el estado epiléptico. Se trata de un estado en el que las convulsiones se siguen unas a otras sin que se recupere la consciencia o si son prolongadas. El estado epiléptico constituye una urgencia médica por el riesgo de parada respiratoria e hipoxia.

Causas de la epilepsia

La etiología de la epilepsia es desconocida en el 60-70% de los casos, pero el antecedente familiar es un factor importante. El daño del encéfalo (p. ej., por tumores, un traumatismo craneal, infecciones o un accidente cerebrovascular) puede causar la epilepsia posteriormente.

No se conocen las bases neuroquímicas de las descargas anómalas de la epilepsia, pero es posible que esté alterado el metabolismo del GABA.

Apuntes y sugerencias



Recuerda que la epilepsia es, sencillamente, una actividad eléctrica aberrante que se disemina en una zona o en todo el encéfalo. Los medicamentos antiepilépticos limitan la propagación e inhiben el desarrollo de los síntomas.

Tratamiento de la epilepsia

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia se denominan antiepilépticos, aunque también se utiliza el término anticonvulsivos.

El objetivo del tratamiento farmacológico de la epilepsia es reducir la actividad y frecuencia de las crisis sin producir efectos adversos farmacológicos.

Mecanismos de acción de los antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos actúan, en general, inhibiendo la descarga neuronal rápida y repetitiva que caracteriza las crisis. Se conocen tres mecanismos de acción mediante los cuales los fármacos antiepilépticos consiguen esto (fig. 8.7).

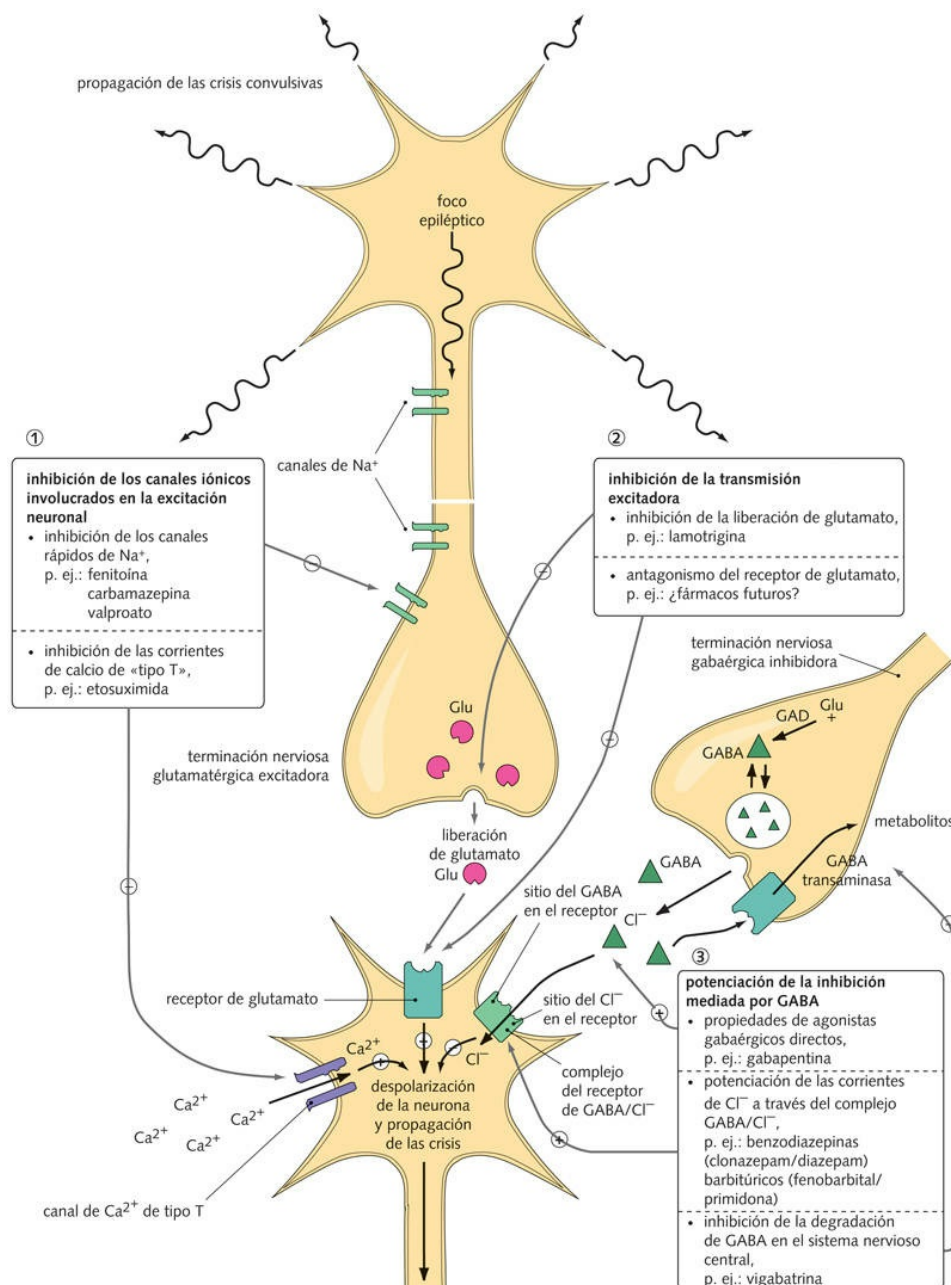


FIG. 8.7 Mecanismo y lugar de acción de los fármacos antiepilépticos. GABA, ácido γ -aminobutírico; GAD, ácido glutámico descarboxilasa; Glu, glutamato.

Inhibición de los canales iónicos involucrados en la excitabilidad neuronal

Fármacos como la fenitoína, la carbamazepina y el valproato inhiben la corriente «rápida» de sodio. Esos fármacos se fijan preferentemente a los canales de sodio inactivados (cerrados), impidiendo su apertura. La despolarización repetitiva de alta frecuencia de las neuronas durante una crisis aumenta la proporción de canales de sodio en estado inactivado que son susceptibles de ser bloqueados. Finalmente, se bloquea una cantidad suficiente de canales de sodio, de manera que la corriente neuronal «rápida» de sodio es insuficiente para provocar una despolarización. Observe que la

transmisión neuronal con frecuencias normales se conserva relativamente, porque una proporción mucho menor de canales de sodio se encuentra en estado inactivado.

Las crisis de ausencia implican una actividad neuronal oscilante entre el tálamo y la corteza cerebral. Esta oscilación afecta a los canales de calcio de «tipo T», con lo que se producen subidas repentinas de umbral bajo y se permite, en consecuencia, que grupos de células descarguen en ráfagas. La ethosuximida inhibe los canales de calcio inactivadores rápidos de umbral bajo de «tipo T» y reduce la corriente de calcio inactivadora rápida, amortiguando las oscilaciones talamocorticales, que son fundamentales para la producción de las crisis de ausencia.

Inhibición de la transmisión excitadora

Los fármacos que bloquean los receptores de aminoácidos excitadores (antagonistas de NMDA) han demostrado su eficacia como antiepilépticos en modelos animales. Estos fármacos podrían ser útiles en el tratamiento clínico de la epilepsia en el futuro. La lamotrigina, uno de los fármacos antiepilépticos más modernos, inhibe la liberación de glutamato como una de sus acciones, lo que podría contribuir a su actividad antiepiléptica.

Potenciación de la inhibición mediada por el GABA

Puede adoptar cualquiera de las formas siguientes:

- Potenciación por las propiedades agonistas del GABA directas, por ejemplo, por gabapentina, otro de los antiepilépticos modernos, un fármaco que ha sido diseñado para imitar la función del GABA en el SNC.
- Potenciación de las corrientes de cloruro a través del complejo GABA_A/canal de Cl⁻, por ejemplo, benzodiazepinas y barbitúricos. El aumento de la corriente de cloruro inhibitoria postsináptica en los receptores GABA_A hiperpolariza las neuronas y las hace refractarias a la excitación (v. [tabla 8.1](#)).
- Inhibición de la degradación del GABA en el SNC, por ejemplo, mediante vigabatrina, que es un inhibidor irreversible de la transaminasa GABA (GABA_T), la enzima responsable normalmente del metabolismo del GABA en la neurona. En consecuencia, la inhibición de la GABA_T aumenta las concentraciones de GABA en la sinapsis y, por tanto, potencia la inhibición mediada por GABA.

Fármacos antiepilépticos (anticonvulsivos)

Los fármacos antiepilépticos se pueden clasificar de acuerdo con su mecanismo de acción (v. [fig. 8.7](#)), pero, en la práctica clínica, es útil considerar estos fármacos en función de su uso ([tabla 8.7](#)).

Tabla 8.7**Fármacos utilizados para la epilepsia clasificados por su uso clínico**

Tipo de crisis	Fármacos de primera línea	Fármacos de segunda línea
Convulsiones parciales y/o tónico-clónicas generalizadas	Valproato sódico Carbamazepina	Fenitoína Vigabatrina Gabapentina Lamotrigina Fenobarbital
Crisis de ausencia	Etosuximida Valproato sódico Lamotrigina	Fenobarbital
Estado epiléptico	Lorazepam	Diazepam Clonazepam

Fenitoína

Mecanismo de acción. La fenitoína bloquea los canales de sodio regulados por voltaje. La fenitoína reduce la propagación de la crisis. Sin embargo, no previene el inicio de una descarga epiléptica, pero detiene su propagación, que provoca síntomas clínicos evidentes.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. La fenitoína está indicada en todas las formas de epilepsia.

Contraindicaciones. La fenitoína tiene muchas contraindicaciones, principalmente porque induce el sistema hepático de la citocromo oxidasa P₄₅₀, aumentando el metabolismo de los anticonceptivos orales, los anticoagulantes, la dexametasona y la petidina.

Efectos adversos. Los efectos de la fenitoína relacionados con la dosis incluyen ataxia, visión borrosa e hiperactividad secundaria a su efecto en el sistema cerebelo-vestibular. La intoxicación aguda provoca sedación y confusión. Los efectos no relacionados con la dosis son los siguientes: alteraciones del colágeno, como hipertrofia de las encías y rasgos faciales toscos; reacciones alérgicas, como, por ejemplo, exantema, hepatitis y linfadenopatía; efectos hematológicos, como, por ejemplo, anemia megaloblástica; efectos endocrinos, como hirsutismo (crecimiento del pelo), y efectos teratógenos (puede causar malformaciones congénitas).

Notas terapéuticas. El uso de la fenitoína es complejo debido a su farmacocinética de orden cero, a su toxicidad característica y a la necesidad de administrarla de forma crónica. La fenitoína tiene un índice terapéutico estrecho y la relación entre dosis y concentración plasmática no es lineal, ya que este fármaco se metaboliza por el sistema enzimático hepático, que se satura a concentraciones terapéuticas. Por tanto, un pequeño aumento de dosis puede producir aumentos importantes de las concentraciones plasmáticas, con efectos secundarios agudos. La monitorización de las concentraciones plasmáticas de fenitoína facilita mucho el ajuste de la dosis. La fenitoína ya no es un tratamiento de primera elección para ninguno de los síndromes convulsivos, debido a sus efectos adversos y a su intervalo

terapéutico estrecho.

Valproato sódico

Mecanismo de acción. El valproato sódico tiene dos mecanismos de acción: como la fenitoína, provoca un bloqueo de canales de sodio regulados por voltaje. También aumenta el contenido del GABA en el encéfalo cuando se administra durante un período prolongado de tiempo.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. El valproato sódico es útil en todas las formas de epilepsia.

Contraindicaciones. El valproato sódico no debe administrarse a personas con hepatopatía aguda o antecedentes de disfunción hepática.

Efectos adversos. El valproato sódico tiene menos efectos secundarios que otros antiepilépticos. Los problemas principales son molestias digestivas y, sobre todo, insuficiencia hepática. La toxicidad hepática parece ser más frecuente cuando se utiliza en combinación con otros antiepilépticos.

Notas terapéuticas. El valproato sódico se absorbe bien por vía oral y tiene una semivida de 10-15 h. En la actualidad, es el fármaco de primera línea para la mayoría de los síndromes convulsivos.

Apuntes y sugerencias



Los antiepilépticos se deben evitar en el embarazo salvo que no haya una alternativa más segura y solo después de haber comentado los riesgos con la paciente. Los médicos deben asegurarse de que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento por el riesgo de malformaciones congénitas graves.

Carbamazepina

Mecanismo de acción. Al igual que la fenitoína, la carbamazepina provoca un bloqueo de los canales de sodio regulados por voltaje. La oxcarbazepina, otro antiepiléptico, es un derivado estructural de la carbamazepina. Posee un átomo de oxígeno extra en el anillo dibenzazepínico, lo que ayuda a reducir el daño hepático consecuencia del metabolismo del fármaco, y previene las formas graves de anemia que se asocian, algunas veces, a su administración. Se cree que tiene el mismo mecanismo de acción que la carbamazepina.

Vía de administración. Oral y rectal.

Indicaciones. La carbamazepina se puede usar en el tratamiento de todas las formas de epilepsia, excepto en las crisis de ausencia. También se puede utilizar para tratar el dolor neurálgico (v. [cap. 10](#)).

Contraindicaciones. Al igual que la fenitoína, la carbamazepina es un inductor enzimático potente y, por tanto, provoca interacciones medicamentosas similares.

Efectos adversos. Ataxia, nistagmo, disartria, vértigo y sedación.

Notas terapéuticas. La carbamazepina se absorbe bien por vía oral, con una

semivida prolongada (25-60 h) cuando se administra por primera vez. La propia inducción enzimática reduce posteriormente esta semivida.

Etosuximida

Mecanismo de acción. La etosuximida ejerce sus efectos inhibiendo las corrientes de calcio de umbral bajo (corrientes T).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La etosuximida es el fármaco de elección en las crisis simples de ausencia y se tolera particularmente bien en niños.

Contraindicaciones. La etosuximida puede hacer que las crisis tónico-clónicas empeoren.

Efectos adversos. Los efectos adversos de la etosuximida son los siguientes: molestias digestivas, somnolencia, cambios del estado de ánimo y exantemas. En pocas ocasiones provoca una depresión grave de la médula ósea.

Vigabatrina

Mecanismo de acción. La vigabatrina ejerce sus efectos inhibiendo irreversiblemente la transaminasa GABA.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La vigabatrina está indicada en la epilepsia que no se controla satisfactoriamente con otros fármacos.

Contraindicaciones. La vigabatrina no debe utilizarse en personas con antecedentes de psicosis, debido a su efecto secundario de producir alucinaciones.

Efectos adversos. Somnolencia, mareos, depresión y alucinaciones visuales y defectos del campo visual.

Notas terapéuticas. La vigabatrina es un fármaco nuevo que se utiliza como adyuvante de otros tratamientos. Debe ser prescrita por un especialista y no se debe administrar a pacientes con crisis de ausencia, porque puede empeorar este tipo de epilepsia.

Lamotrigina

Mecanismo de acción. La lamotrigina parece actuar sobre los canales de sodio e inhibiendo la liberación de aminoácidos excitadores.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Monoterapia y tratamiento adyuvante de las crisis parciales y de las crisis tónico-clónicas generalizadas.

Contraindicaciones. Insuficiencia hepática.

Efectos adversos. Erupción cutánea, fiebre, malestar y somnolencia. En pocas ocasiones, insuficiencia hepática e insuficiencia medular.

Gabapentina

Mecanismo de acción. La gabapentina es un fármaco lipófilo que se diseñó para imitar al GABA en el SNC (agonista), aunque no parece tener acciones

GABA-miméticas. Su mecanismo de acción sigue siendo esquivo, pero su acción antiepiléptica implica, casi con certeza, el bloqueo de canales de calcio regulados por voltaje.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. En monoterapia y como adyuvante del tratamiento en la epilepsia parcial con o sin generalización secundaria, y en el tratamiento del dolor neuropático.

Contraindicaciones. Se debe evitar interrumpir bruscamente la administración; contraindicada en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos. Somnolencia, mareos, ataxia, cansancio y, en pocas ocasiones, signos cerebelosos.

Barbitúricos

Ejemplos de barbitúricos son los siguientes: fenobarbital y primidona (que se convierte en gran parte en fenobarbital).

Mecanismo de acción. Los barbitúricos potencian las corrientes de cloruro a través del complejo GABA_A/canal de Cl⁻.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Los barbitúricos se utilizan en todas las formas de epilepsia (excepto las crisis de ausencia), incluido el estado epiléptico.

Contraindicaciones. Los barbitúricos no deben utilizarse en niños, en ancianos ni en personas con depresión respiratoria.

Efectos adversos. El efecto secundario principal de los barbitúricos es la sedación, que limita su uso clínico, al igual que el peligro de depresión del SNC, potencialmente mortal, en caso de sobredosis. El fenobarbital es inductor del citocromo P₄₅₀ y, por tanto, interactúa con muchos medicamentos.

Notas terapéuticas. Solo los barbitúricos de acción prolongada son antiepilépticos. El fenobarbital tiene una semivida plasmática de 60-150 h. En la actualidad, el efecto sedante tan fuerte de estos fármacos limita su uso en el tratamiento de la epilepsia.

Benzodiazepinas

Ejemplos de benzodiazepinas son los siguientes: lorazepam, diazepam, midazolam, clonazepam y clobazam.

Mecanismo de acción. Las benzodiazepinas potencian las corrientes de cloruro a través del complejo GABA_A/canal de Cl⁻ (v. [tabla 8.1](#)). El clonazepam tiene la característica exclusiva de que actúa en el receptor GABA_A e inhibe los canales de calcio de tipo T.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. El clonazepam se utiliza en ocasiones para las crisis tónico-clónicas y las crisis parciales. El lorazepam y el diazepam son eficaces en el tratamiento del estado epiléptico porque actúan con mucha rapidez en

comparación con otros antiepilépticos.

Contraindicaciones. Las benzodiazepinas no deben usarse en personas con depresión respiratoria.

Efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes de las benzodiazepinas son la sedación y la depresión respiratoria.

Notas terapéuticas. Las crisis repetidas del estado epiléptico pueden dañar el cerebro y pueden ser mortales, por lo que deben controlarse mediante la administración de una benzodiazepina (p. ej., diazepam por vía rectal; midazolam por vía yugal o lorazepam por vía intravenosa). Debe tenerse en cuenta que el lorazepam tiene una semivida más prolongada que el diazepam.

Otros anticonvulsivos

Otros fármacos que se utilizan como antiepilépticos son los siguientes: tiagabina, topiramato, acetazolamida y piracetam. Sus indicaciones y perfiles de efectos secundarios pueden consultarse en el *British National Formulary (BNF)*.

Nota clínica



Emmett Hezz, estudiante de 19 años, mecánico de coches, es llevado al servicio de urgencias después de sufrir un colapso mientras esperaba un taxi. Su novia estaba con él en aquel momento y refiere que Emmett cayó al suelo de golpe y que su respiración pareció interrumpirse durante 30 s. A continuación, tuvo sacudidas en los brazos y las piernas, y además su cara se puso azul. Tuvo incontinencia de orina y al recuperar la consciencia estaba somnoliento y confuso y se quejaba de dolores musculares. En el hospital, pudo explicar que hace 8 meses tuvo un episodio parecido, cuando estaba en el parque, pero estaba demasiado avergonzado para decírselo a nadie.

En la exploración, su pulso es de 76 latidos por minuto y regular. No se encuentran otras anomalías, aparte de hemorragia en la lengua. La anamnesis es muy indicativa de una crisis tónico-clónica (gran mal). Es ingresado durante 24 h y se solicitan análisis de sangre, electrocardiograma (ECG), tomografía computarizada (TC) craneal y electroencefalograma (EEG). El EEG demuestra una actividad de puntas y ondas generalizadas, pero sin otras anomalías. Se le avisa de que no debe conducir o manejar maquinaria pesada hasta que lleve 1 año sin crisis. Emmett acepta empezar a tomar el anticonvulsivo valproato sódico y volver a consulta para revisión.

Estado epiléptico

Las benzodiazepinas administradas por vía intravenosa (lorazepam o diazepam) son los fármacos de primera elección para el tratamiento del estado epiléptico. Si no pueden terminar con la actividad de una crisis, se debería intentar la administración por vía intravenosa de fenitoína. También

se puede usar fosfenitoína por vía intravenosa, un profármaco de fenitoína, que actúa más rápidamente, pero se precisa monitorización con ECG. Como última alternativa, puede usarse tiopental (y otros relajantes musculares).

Ojo

El globo ocular es una esfera de 25 mm compuesta de dos compartimentos llenos de líquido (el humor acuoso y el humor vítreo), separados por una lente transparente (el cristalino), todo ello incluido dentro de cuatro capas de un tejido de soporte ([fig. 8.8](#)):

- La córnea y la esclera.
- El tracto uveal, formado por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides.
- El epitelio pigmentado.
- La retina (tejido nervioso que contiene fotorreceptores).

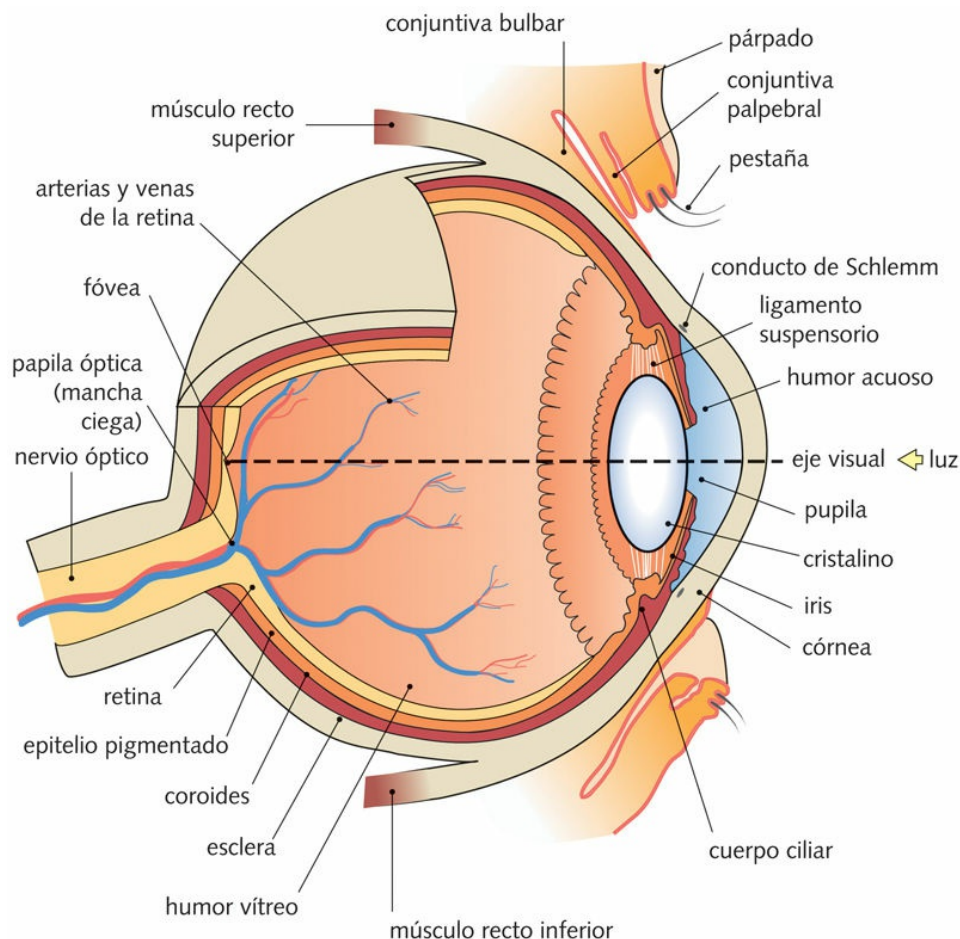


FIG. 8.8 Anatomía del ojo. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

La luz que entra en el ojo es enfocada a través del cristalino sobre la retina y la señal llega al cerebro a través del nervio óptico.

Glaucoma

El glaucoma describe un grupo de trastornos que se caracteriza por la pérdida del campo visual asociada a excavación de la papila y daño en el nervio óptico. El glaucoma es la segunda causa más frecuente de ceguera en todo el mundo y la causa más frecuente de ceguera irreversible. El glaucoma se asocia, en general, al aumento de la presión intraocular (PIO), pero puede producirse también cuando la PIO se encuentra dentro de límites normales.

Hay dos tipos de glaucoma: de ángulo abierto y de ángulo cerrado.

El glaucoma de ángulo abierto es el tipo más frecuente y puede ser congénito. Se debe a una patología de la red trabecular que reduce el drenaje del humor acuoso en el conducto de Schlemm. El tratamiento consiste en reducir la cantidad de humor acuoso producido (fig. 8.9) o aumentar su drenaje.

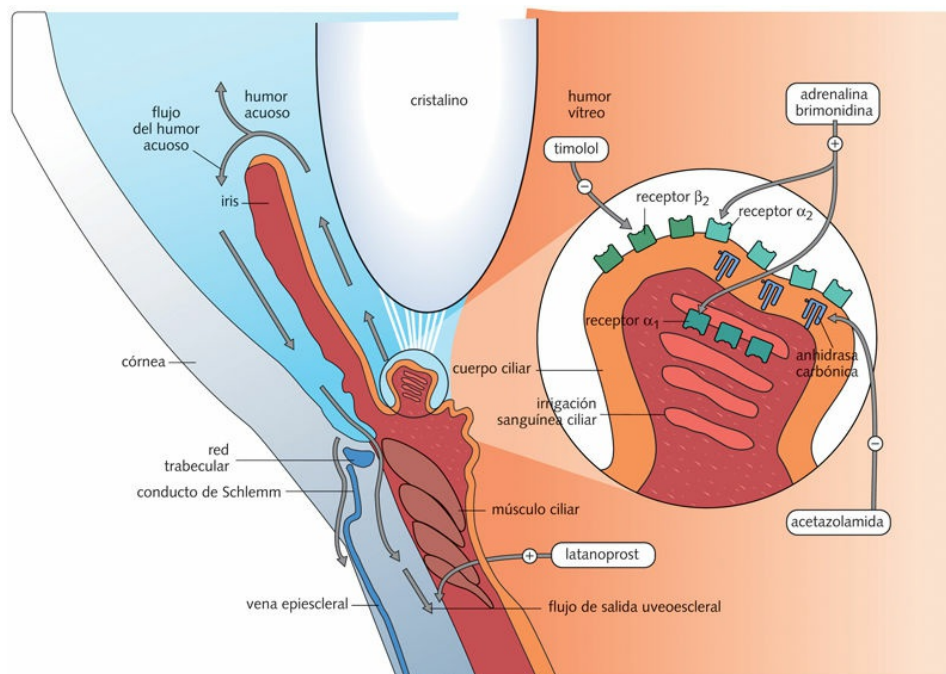


FIG. 8.9 Producción y drenaje del humor acuoso. (Modificado de Page, C., Curtis, M. Walker, M, Hoffman, B. [eds] *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

En el glaucoma de ángulo cerrado, el ángulo entre el iris y la córnea es muy pequeño y provoca un abombamiento anterógrado del iris contra la parte posterior de la córnea.

El glaucoma de ángulo abierto crónico se presenta con un inicio insidioso y, a menudo, se detecta en una revisión rutinaria, mientras que los síntomas del glaucoma de ángulo cerrado agudo son ojos rojos con dolor y visión borrosa. De hecho, esta entidad representa una urgencia médica y requiere el ingreso hospitalario para salvar la visión. Es difícil que el paciente aprecie la pérdida gradual de los campos visuales relacionada con el glaucoma de ángulo abierto y, por tanto, en los grupos de riesgo, como los ancianos, es fundamental efectuar revisiones periódicas.

Tratamiento del glaucoma de ángulo abierto

La forma más eficaz de prevenir esta lesión ocular es reducir la PIO. La mayoría de los fármacos utilizados para tratar las enfermedades oculares se pueden administrar por vía tópica en forma de colirios y pomadas. Para que penetren a través de la córnea, deben ser lipófilos o neutros (sin carga).

Fármacos utilizados para inhibir la producción de humor acuoso

Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos y los análogos de las prostaglandinas constituyen actualmente el tratamiento de elección.

Antagonistas de los receptores β -adrenérgicos

El timolol y el betaxolol son ejemplos de antagonistas de los receptores β -adrenérgicos utilizados en el glaucoma.

Mecanismo de acción. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos bloquean los receptores β_2 ubicados en el cuerpo ciliar y en los vasos sanguíneos ciliares, provocando una vasoconstricción y reduciendo la producción de humor acuoso (v. [fig. 8.9](#)).

Vía de administración. Tópica.

Indicaciones. Glaucoma de ángulo abierto. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos también se utilizan en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (v. [cap. 4](#)).

Contraindicaciones. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos no deben administrarse a pacientes con asma, bradicardia, bloqueo cardíaco o insuficiencia cardíaca.

Efectos adversos. Los efectos secundarios sistémicos son los siguientes: broncoespasmo en pacientes asmáticos y posible bradicardia debida a su acción no selectiva sobre los receptores β -adrenérgicos. Otros efectos secundarios son los siguientes: sequedad ocular transitoria y blefaroconjuntivitis alérgica.

Análogos de las prostaglandinas

Ejemplos de estos son los siguientes: latanoprost y travoprost.

Mecanismo de acción. Promueven la salida del humor acuoso desde la cámara anterior a través de una vía de drenaje alternativa, llamada vía uveoescleral.

Indicaciones. Glaucoma de ángulo abierto, hipertensión ocular.

Contraindicaciones. Embarazo.

Efectos adversos. Puede producirse una pigmentación marrón del iris.

Simpaticomiméticos (agonistas de los receptores adrenérgicos)

La epinefrina, la dipivefrina y la brimonidina son los simpaticomiméticos más utilizados.

Mecanismo de acción. El estímulo de los receptores α -adrenérgicos parece ser

el mecanismo principal por el que esos fármacos reducen la producción acuosa del cuerpo ciliar. La epinefrina también puede aumentar el drenaje del humor acuoso (v. [fig. 8.9](#)).

Vía de administración. Tópica.

Indicaciones. Glaucoma de ángulo abierto. Los simpaticomiméticos también se utilizan en el tratamiento de las urgencias cardíacas (v. [cap. 4](#)) y anafilácticas, así como en las enfermedades reversibles de las vías respiratorias (v. [cap. 3](#)).

Contraindicaciones. Glaucoma de ángulo cerrado, hipertensión y enfermedades cardíacas.

Efectos adversos. Dolor y enrojecimiento oculares.

Notas terapéuticas. La epinefrina no es muy lipófila y, por tanto, no penetra bien en la córnea. Este inconveniente puede superarse administrando clorhidrato de dipivefrina, un profármaco que atraviesa la córnea y se metaboliza a epinefrina en el interior del ojo.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

La acetazolamida y la dorzolamida son inhibidores de la anhidrasa carbónica (IAC).

Mecanismo de acción. Los IAC inhiben la enzima anhidrasa carbónica, que cataliza la conversión de dióxido de carbono y agua a ácido carbónico, que se disocia en bicarbonato y H^+ . Las células del cuerpo ciliar necesitan bicarbonato y la producción insuficiente de bicarbonato limita la secreción acuosa (v. [fig. 8.9](#)). La administración sistémica de IAC tiene un efecto diurético leve (v. [cap. 5](#)).

Vía de administración. Oral, tópica e intravenosa.

Indicaciones. Glaucoma de ángulo abierto.

Contraindicaciones. Hipopotasemia, hiponatremia e insuficiencia renal.

Efectos adversos. Irritación ocular, náuseas, vómitos, diarrea y diuresis. Esos efectos pueden reducirse si estos fármacos se administran en una forma de liberación lenta.

Fármacos utilizados para aumentar el drenaje del humor acuoso

Mióticos: agonistas muscarínicos

La pilocarpina es un agonista muscarínico.

Mecanismo de acción. La pilocarpina provoca la contracción de los músculos constrictores de la pupila del iris, contrayendo la pupila y permitiendo el drenaje del humor acuoso desde la cámara anterior hacia la red trabecular (v. [fig. 8.9](#)).

Vía de administración. Tópica.

Indicaciones. Glaucoma de ángulo abierto.

Contraindicaciones. Iritis aguda y uveítis anterior.

Efectos adversos. Irritación ocular, cefalea y dolor en la zona superciliar,

visión borrosa e hipersalivación. Puede exacerbar el asma.

Tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado

Los fármacos utilizados en el tratamiento del glaucoma de ángulo cerrado se utilizan en caso de urgencia, como una medida temporal para reducir la PIO.

El tratamiento de elección consiste, a menudo, en pilocarpina y un IAC, administrándose por vía sistémica manitol y glicerol para reducir la PIO en los casos refractarios o más graves.

La cirugía con láser YAG (itrio-aluminio-granate) proporciona una curación permanente para el glaucoma de ángulo cerrado. Se practica un orificio en el iris (iridectomía) para aumentar el flujo del humor acuoso.

Apuntes y sugerencias



Los estímulos que provocan la dilatación pupilar, como estar despierto en una habitación a oscuras, cierran aún más el ángulo entre el iris y la córnea, y, por tanto, pueden precipitar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado.

Exploración oftálmica

Los fármacos midriáticos dilatan la pupila, es decir, provocan midriasis, mientras que los ciclopléjicos paralizan el músculo ciliar, es decir, provocan cicloplejía. Ambos tipos de fármacos se utilizan en la oftalmoscopia para ver mejor el interior del ojo.

La midriasis y la cicloplejía reducen el drenaje del humor acuoso y, por tanto, deberían evitarse en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

Antagonistas muscarínicos

Los midriáticos más eficaces son los antagonistas de receptores muscarínicos, que bloquean el control parasimpático del músculo del esfínter del iris.

El tipo de antagonista de receptores muscarínicos elegido dependerá de la duración del procedimiento y de si se necesita o no una cicloplejía.

Los antagonistas muscarínicos más utilizados, su duración de acción y sus efectos midriáticos y ciclopléjicos se resumen en la [tabla 8.8](#).

Tabla 8.8

Efectos midriáticos y ciclopléjicos de los antagonistas muscarínicos más utilizados

Fármaco	Duración (h)	Efecto midriático	Efecto cidopléjico
Tropicamida	1-3	++	+
Ciclopentolato	12-24	+++	+++
Atropina	168-240	+++	+++

Agonistas de los receptores α -adrenérgicos

Los agonistas de los receptores α -adrenérgicos pueden provocar midriasis, al estimular el control simpático del músculo dilatador del iris. Sin embargo, el sistema simpático no controla el músculo ciliar y, por tanto, estos fármacos no producen cicloplejía. El α -agonista más utilizado para producir midriasis es la fenilefrina.

Agonistas muscarínicos y α -antagonistas

Para revertir la midriasis al terminar una exploración oftalmológica puede usarse un agonista muscarínico, como pilocarpina, o un antagonista de receptores α -adrenérgicos, como moxisilita, aunque normalmente no es necesario.

Resumen del capítulo

- Los medicamentos utilizados en la enfermedad de Parkinson corrigen el desequilibrio entre los sistemas dopaminérgico y colinérgico en los ganglios basales.
- Las benzodiazepinas y los hipnóticos solo se deben prescribir a corto plazo en el tratamiento del insomnio o la ansiedad.
- Los β -bloqueantes son útiles para el tratamiento de los síntomas somáticos asociados a la ansiedad.
- Los ISRS son los antidepresivos prescritos con más frecuencia, aunque se debe informar a los pacientes de que sus efectos pueden tardar hasta 4 semanas en manifestarse.
- Los antidepresivos tricíclicos son perjudiciales en caso de sobredosis y pueden causar efectos adversos por bloqueo muscarínico, como sequedad de boca, visión borrosa y estreñimiento.
- El litio es un estabilizador del estado de ánimo eficaz, pero tiene un margen terapéutico estrecho, y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes mientras lo toman.
- Se utilizan antagonistas de receptores β -adrenérgicos y análogos de prostaglandinas para reducir la presión intraocular asociada al glaucoma.

Drogadicción

Definiciones

Drogadicción

La drogadicción se define como el uso de sustancias o fármacos que provocan daño físico o mental real a una persona o a la sociedad, o de sustancias que son ilegales. Por tanto, la drogadicción comprende sustancias como el alcohol, la nicotina y la prescripción excesiva y nociva de tranquilizantes, además del consumo de otras sustancias más claramente ilegales, como el éxtasis, la heroína, la cocaína y las anfetaminas.

Farmacodependencia y drogodependencia

La drogodependencia se define como la necesidad compulsiva de consumir una droga reiteradamente o un fármaco (farmacodependencia), provocándose un gran sufrimiento si se corta el consumo. La dependencia de las drogas suele estar causada por los efectos gratificantes, aunque también se relaciona con efectos psicológicos y físicos. A menudo no se trata de fenómenos excluyentes y hay una mezcla de ambos en la mayor parte de las personas drogodependientes. La dependencia psicológica se produce cuando predominan los efectos gratificantes (refuerzo positivo), provocando la compulsión para continuar tomando la droga. La dependencia física se produce cuando el sufrimiento que provoca interrumpir el consumo (refuerzo negativo) es el motivo principal para continuar tomándolo, es decir, para evitar los síntomas asociados al síndrome de abstinencia.

Tolerancia

La tolerancia se define como la necesidad de aumentar progresivamente la dosis de un fármaco o una droga para mantener el efecto que se producía con las dosis iniciales (más pequeñas). La tolerancia es un fenómeno que se desarrolla con la administración crónica de determinadas sustancias.

Son muchos los mecanismos diferentes que pueden dar lugar a la tolerancia, si bien no se conocen con detalle. Entre ellos están los siguientes:

- Descenso del número de receptores.
- Cambios en el acoplamiento de receptores.
- Agotamiento de los mediadores o transmisores biológicos.
- Aumento de la degradación metabólica (inducción enzimática).
- Adaptación fisiológica.

Abstinencia

Abstinencia es el término que se utiliza para describir el síndrome de efectos

causados al interrumpir la administración de un fármaco o droga y que es consecuencia de las variaciones en el equilibrio (neuro)fisiológico inducido por la presencia del fármaco o droga.

Sustancias de abuso

Las sustancias que presentan un potencial importante de abuso pertenecen a muchas categorías farmacológicas distintas. Pueden utilizarse o no en terapéutica, y pueden ser ilegales o legales (tabla 9.1). Las sustancias controladas se clasifican en tres clases (tabla 9.2).

Tabla 9.1

Drogas y fármacos con elevado riesgo de abuso

Clase de fármacos	Ejemplos
Estimulantes centrales	Cocaína
	Anfetaminas
	MDMA (éxtasis)
	Nicotina
Depresores centrales	Alcohol
	Benzodiazepinas
	Barbituratos
Analgésicos opioides	Morfina
	Heroína (diacetilmorfina)
	Metadona
	Cannabis
Cannabinoides	Tetrahidrocannabinoides (THC)
	LSD
Alucinógenos	Mescalina
	Psilocibina
	Ketamina
Anestésicos disociativos	Fenciclidina

LSD, dietilamida del ácido lisérgico;

MDMA, metilendioximetanfetamina.

Tabla 9.2

Clases de drogas restringidas y fármacos de dispensación controlada

Clase A de fármacos	Clase B de fármacos	Clase C de fármacos
Cocaína MDMA (éxtasis) Diacetilmorfina (heroína) y otros opioides potentes El LSD es una sustancia de clase B cuando se prepara para inyección Otros	Anfetaminas Barbituratos Algunos opioides débiles Otros	Benzodiazepinas Cannabis Esteroides androgénicos y anabolizantes Gonadotropina coriónica humana Otros

LSD, dietilamida del ácido lisérgico;

MDMA, metilendioximetanfetamina.



Utiliza siempre el nombre químico correcto cuando describas las sustancias de abuso, por ejemplo, anfetaminas en lugar de *anfetas* o *speed*.

Estimulantes centrales

Anfetaminas

Otros nombres. Speed, anfetas.

Mecanismo de acción. Las anfetaminas provocan tanto la liberación de monoaminas como la inhibición de su recaptación, especialmente de dopamina y noradrenalina, en las neuronas.

Vía de administración. Las anfetaminas se administran por vía oral o se esnifan como polvo por vía nasal; ocasionalmente, se utilizan por vía intravenosa.

Efectos. Aumento de la actividad motora, euforia y excitación, anorexia e insomnio, efectos simpaticomiméticos periféricos, como hipertensión e inhibición de la motilidad intestinal; conducta estereotipada y psicosis, que se desarrollan con el uso prolongado. Los efectos estimulantes duran varias horas y posteriormente hay depresión y ansiedad.

Usos clínicos. El uso clínico de las anfetaminas se limita a la narcolepsia y el trastorno con déficit de atención e hiperactividad en niños.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La tolerancia a los efectos estimulantes simpaticomiméticos periféricos de las anfetaminas aparece con rapidez, pero mucho más lentamente que otros efectos, como la estimulación locomotriz. Las anfetaminas provocan una importante dependencia psicológica, pero no una dependencia física real. Después de interrumpir su uso crónico, el sujeto normalmente entrará en un sueño largo y profundo («rebote REM») y se despertará cansado, deprimido y hambriento. Este estado puede deberse a la depleción de los depósitos normales de monoaminas.

Efectos adversos. La toxicidad aguda de las anfetaminas provoca arritmias cardíacas, hipertensión y accidentes cerebrovasculares. La toxicidad crónica provoca psicosis paranoide, vasoconstricción, anoxia tisular en los lugares de inyección o de esnifado, y lesiones en el encéfalo del feto en desarrollo.

Cocaína

Otros nombres. Coca, nieve, crack.

Mecanismo de acción. La cocaína inhibe intensamente la recaptación de las catecolaminas en las neuronas noradrenérgicas y, por tanto, potencia en gran medida la actividad simpática.

Vía de administración. El clorhidrato de cocaína se esnifa normalmente por vía nasal. El crack es la base libre, que es más volátil y no se descompone con el calor. Por tanto, se puede fumar, produciendo un «subidón» breve e intenso.

Efectos. Los efectos sobre la conducta producidos por la cocaína son

similares a los producidos por las anfetaminas, como la euforia. La euforia puede ser muy importante, con una tendencia menor al comportamiento estereotipado y a las ideas delirantes paranoides.

Los efectos del clorhidrato de cocaína (que duran aproximadamente 1 h) no son tan duraderos como los de las anfetaminas, mientras que los que proporciona el *crack* son breves (minutos).

Usos clínicos. La cocaína ya no se utiliza en la práctica clínica.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La cocaína provoca una dependencia psicológica importante, pero no una dependencia física real. La abstinencia causa un deterioro importante del rendimiento motor, que se puede restaurar si se administra la droga.

Efectos adversos. La intoxicación aguda por cocaína provoca psicosis tóxica, arritmias cardíacas, hipertensión y accidentes cerebrovasculares. La toxicidad crónica provoca psicosis paranoide, vasoconstricción y anoxia tisular en los lugares de inyección o esnifado. El consumo de cocaína por embarazadas altera el desarrollo fetal y daña el encéfalo fetal.

Nota clínica



La cocaína puede causar toxicidad cardíaca porque tiene un efecto directo sobre el corazón. La cocaína incrementa la contractilidad miocárdica por los efectos simpaticomiméticos mediados por los receptores β_1 , pero el corazón es incapaz de satisfacer las demandas por la disminución del flujo sanguíneo en las arterias coronarias (causada por los efectos simpaticomiméticos sobre los receptores α_1). El tratamiento de elección en las arritmias inducidas por la cocaína suelen ser las benzodiazepinas, que moderan los efectos de la cocaína sobre el sistema nervioso central (SNC) y el aparato cardiovascular. Los β -bloqueantes están contraindicados porque el efecto alfa sin oposición debido al bloqueo β puede precipitar una crisis hipertensiva peligrosa en los pacientes que tienen dolor torácico inducido por la cocaína.

Metilendioximetanfetamina

Otros nombres. Éxtasis, E, galletas de discoteca, *pastis*.

Mecanismo de acción. La metilendioximetanfetamina (MDMA) es un derivado de anfetaminas que tiene un mecanismo de acción similar al de las anfetaminas (liberación de monoaminas, inhibición de la recaptación de monoaminas). La MDMA también actúa sobre neuronas serotoninérgicas, potenciando los efectos de la serotonina (5-HT).

Vía de administración. La MDMA se toma normalmente como una pastilla que contiene otras sustancias psicoactivas, como anfetaminas o ketamina.

Efectos. La MDMA posee propiedades mixtas estimulantes y alucinógenas, en especial en su forma pura. Es frecuente observar euforia, excitación y alteraciones de la percepción. La MDMA presenta un efecto que le es exclusivo: crear una sensación de empatía eufórica que reduce las barreras

sociales.

Usos clínicos. La MDMA no tiene aplicación clínica.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. Actualmente, se desconoce hasta qué punto la MDMA produce tolerancia y dependencia. El síndrome de abstinencia es similar al que se produce con las anfetaminas.

Efectos adversos. Las consecuencias agudas más graves de la intoxicación por MDMA parecen ser hipertermia y agotamiento, causados indirectamente por la hiperexcitabilidad inducida. La hipertermia aguda produce daños en el músculo esquelético e insuficiencia renal. La MDMA hace que los consumidores consuman grandes cantidades de agua y además causa secreción inadecuada de hormona antidiurética, lo que da lugar a hiperhidratación e hiponatremia («intoxicación por agua»).

Ketamina

Otros nombres. *Special K, Kit kat.*

Mecanismo de acción. Antagonista del receptor ácido N-metil-D-aspartico (NMDA).

Vía de administración. Cuando se abusa de ella, la ketamina habitualmente se inyecta o se esnifa.

Efectos. La ketamina produce una inmensa sensación de relajación, «una emoción en todo el cuerpo» una experiencia extracorpórea, además de alucinaciones. Se conoce como *anestésico disociativo*.

Usos clínicos. A veces se utiliza la ketamina como anestésico general.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La ketamina puede hacer que los consumidores presenten intenso deseo de volver a consumirla y dependencia.

Efectos adversos. La ketamina elimina el dolor, por lo que algunos consumidores se han causado a sí mismos lesiones graves. Además, puede haber depresión, amnesia y alucinaciones. Es importante señalar que la ketamina causa engrosamiento de la vejiga y de las vías urinarias. Los pacientes con adicción crónica pueden presentar problemas para expulsar la orina y disfunción vesical grave.

Nicotina

La nicotina se encuentra en los cigarrillos, los cigarros, el tabaco de pipa y el de mascar.

Mecanismo de acción. La nicotina ejerce sus efectos provocando una excitación de los receptores nicotínicos, de manera que simula algunas de las acciones de la acetilcolina, tanto en el SNC como en el periférico.

Vía de administración. La nicotina normalmente se inhala, aunque también puede mascarse o aplicarse por vía tópica mediante «parches» como parte del tratamiento del síndrome de abstinencia de la nicotina.

Efectos. La nicotina tiene propiedades tanto estimulantes como relajantes. Fisiológicamente, la nicotina aumenta el estado de alerta, disminuye la irritabilidad y relaja el tono del músculo esquelético. Los efectos periféricos

debidos a la estimulación ganglionar son los siguientes: taquicardia, aumento de la presión arterial y descenso de la motilidad gastrointestinal.

Usos clínicos. La nicotina no tiene uso clínico alguno.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La tolerancia a la nicotina se produce con rapidez, primero a los efectos periféricos y más tarde a los efectos centrales.

La nicotina provoca una intensa adicción, con dependencia tanto física como psicológica. La abstinencia del tabaco provoca, a menudo, un síndrome de deseo compulsivo, irritabilidad, ansiedad y aumento del apetito durante aproximadamente 2-3 semanas.

Efectos adversos. La intoxicación aguda por nicotina provoca náuseas y vómitos. La intoxicación crónica causada por el tabaquismo provoca una morbilidad en Reino Unido que es mayor que la de todas las demás drogas en conjunto, predisponiendo a las enfermedades siguientes, a menudo intensamente:

- Enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, hipertensión y enfermedad coronaria.
- Cáncer de pulmón, de vejiga y de boca.
- Enfermedades respiratorias, como bronquitis, enfisema (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma.
- Retraso del crecimiento fetal.

Los tratamientos más eficaces de la adicción a la nicotina combinan tratamientos psicológicos y farmacológicos.

Las opciones farmacológicas se basan, principalmente, en sustituir la nicotina cuando el paciente ha dejado de fumar, con reducción gradual de la nicotina. El último fármaco que se ha utilizado para ayudar a abandonar el consumo de cigarrillos es el bupropión, que es un fármaco originalmente antidepresivo.

Nota clínica

Debe tenerse en cuenta que el consumo de nicotina durante el embarazo se asocia a aborto espontáneo, embarazo ectópico y disminución del crecimiento fetal, desprendimiento prematuro de la placenta, muerte intrauterina y parto prematuro. Se debe aconsejar a las pacientes que dejen de fumar si intentan concebir o si ya están embarazadas. Esto también incluiría la prohibición del uso de los nuevos cigarrillos electrónicos, porque la nicotina vaporizada produce problemas similares, además de la toxicidad de la nicotina.

Productos para tratamiento sustitutivo con nicotina

Mecanismo de acción. Se utilizan dosis fijas de nicotina para sustituir a la

nicotina contenida en los cigarrillos cuando el paciente ha dejado de fumar, para cubrir las necesidades físicas de nicotina. Las dosis de nicotina se van reduciendo gradualmente a lo largo de 10-12 semanas.

Vía de administración. Oral (chicle y comprimidos sublinguales), transdérmica (parches), nasal (aerosol) e inhalada.

Indicaciones. Adyuvante para el abandono del tabaquismo.

Contraindicaciones. Enfermedad cardiovascular grave, accidente cerebrovascular reciente, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos. Náuseas, mareos, cefalea, síntomas catarrales o gripales, y palpitaciones.

Notas terapéuticas. Los productos de nicotina se venden sin receta, pero los médicos generales pueden prescribirlos a los pacientes que intentan dejar de fumar.

Bupropión

Mecanismo de acción. El bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de noradrenalina y dopamina. Se cree que reduce el deseo compulsivo y los síntomas de la abstinencia de la nicotina.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Adyuvante para el abandono del tabaquismo.

Contraindicaciones. Antecedentes de epilepsia (el bupropión reduce el umbral convulsivo) y trastornos de la conducta alimentaria, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos. Sequedad de boca, trastornos gastrointestinales, insomnio, temblor y alteración de la concentración.

Notas terapéuticas. El bupropión está cubierto por el National Health Service británico.

Vareniclina

Mecanismo de acción. Agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina. El efecto estimulador produce un débil efecto similar al de la nicotina, lo que reduce el deseo de consumir la propia nicotina, a la vez que el efecto bloqueante inhibe el efecto agradable derivado de fumar. Por tanto, se cree que la vareniclina media los efectos placenteros del tabaco.

Vía de administración. Oral.

Indicación. Abandono del tabaco, prevención de las recaídas.

Contraindicación. Embarazo; antecedentes de enfermedades psiquiátricas, porque aumenta el riesgo de pensamientos suicidas.

Efectos adversos. Náuseas, sueños anormales, cefalea, flatulencia.

Al interrumpir súbitamente la vareniclina puede aparecer irritabilidad, depresión e insomnio.

Notas terapéuticas. Se debe iniciar 1-3 semanas antes de la fecha prevista para el abandono del tabaco y se debe prescribir con apoyo psicológico. Disponible solo con receta.

Depresores centrales

Etanol

Mecanismo de acción. El etanol, o alcohol, actúa de una forma muy similar a la de los anestésicos volátiles, como un depresor general del SNC. Los mecanismos celulares implicados pueden ser los siguientes: inhibición de la entrada de calcio, con lo que se reduce la liberación del transmisor, y potenciación de la transmisión inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Vía de administración. El etanol se administra por vía oral.

Efectos. Los efectos más conocidos de la intoxicación por etanol varían desde el aumento de la autoconfianza y la descoordinación motora hasta la inconsciencia y el coma. Los efectos periféricos son los siguientes: diuresis autolimitada y vasodilatación.

Usos clínicos. El etanol se utiliza como antídoto para la intoxicación por metanol.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. El etanol provoca tanto tolerancia como dependencia física y psicológica, de manera que 100.000 personas ingresan cada año en relación con el consumo de alcohol, siendo el principal motivo de ingreso una enfermedad, lesión o trastorno relacionado con el alcohol.

El síndrome de abstinencia alcohólica se produce en dos etapas:

- Estadio precoz («resaca»), que es habitual y comienza 6-8 h después de dejar de beber. Consiste en temblor, náuseas, arcadas y sudoración.
- Estadio tardío (delirio alcohólico), que es mucho menos frecuente y comienza 48-72 h después de dejar de beber. Consiste en delirio, temblor, alucinaciones y confusión.

Los síntomas tardíos de la abstinencia se tratan con benzodiazepinas (como el clordiazepóxido).

Efectos adversos. La intoxicación aguda de etanol provoca ataxia, nistagmo, coma, depresión respiratoria y muerte. La intoxicación crónica provoca neurodegeneración (potenciada por la carencia de vitaminas), demencia, daño hepático, pancreatitis, etc., y es frecuente que se acompañe de una enfermedad psiquiátrica, como depresión o psicosis.

Nota clínica



La encefalopatía de Wernicke es una tríada clásica de confusión, ataxia y oftalmoplejía causada por la carencia de tiamina relacionada con el abuso del alcohol. Cuando ingresan en el hospital, a los pacientes que consumen un exceso de alcohol se les prescriben vitaminas, incluyendo tiamina,

para reducir el riesgo de este trastorno.

Tratamiento sintomático de la dependencia del alcohol

El disulfiram es un inhibidor de la aldehído deshidrogenasa que se toma en forma de comprimidos.

Mecanismo de acción. El alcohol habitualmente se metaboliza para dar acetaldehído y después se elimina del cuerpo. El disulfiram bloquea la enzima aldehído deshidrogenasa, que metaboliza el acetaldehído, lo que lleva a concentraciones elevadas de esta sustancia en la sangre provocando diversos efectos desagradables, como cefalea pulsátil, rubor facial, vómitos y palpitaciones.

Indicación. Se debe prescribir, con apoyo psicológico, y únicamente se debe administrar a los pacientes que hayan dejado de beber y que quieran un fármaco que les disuada de seguir bebiendo alcohol.

Benzodiazepinas

Mecanismo de acción. Las benzodiazepinas ejercen sus efectos al potenciar la transmisión inhibitoria gabaérgica.

Vía de administración. Las benzodiazepinas se administran por vía oral.

Efectos. Las benzodiazepinas son fármacos de los que se abusa con frecuencia porque inducen la sensación de tranquilidad y reducción de la ansiedad, creando un efecto «seudoonírico».

Usos clínicos. Las benzodiazepinas se prescriben como ansiolíticos e hipnóticos.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. Las benzodiazepinas tienen un importante potencial de abuso y el desarrollo de tolerancia y dependencia es frecuente.

Se puede producir un síndrome físico de abstinencia en pacientes que reciben benzodiazepinas, incluso durante períodos cortos de tiempo. Los síntomas son los siguientes: ansiedad e insomnio de rebote con depresión, náuseas y alteraciones de la percepción, que pueden durar de semanas a meses.

Efectos adversos. Los efectos adversos de la intoxicación aguda por benzodiazepinas son hipotensión y confusión. En caso de intoxicación crónica, se produce deterioro cognitivo.

Nota clínica



El Sr. Alrum, un varón de 45 años, es trasladado al servicio de urgencias después de una caída en la carretera. Presenta confusión y desprende un intenso olor a alcohol. Tiene algunos cortes leves y magulladuras en el brazo y la pierna derechos. El análisis de sangre muestra anemia macrocítica y elevación de la γ -glutamyl transferasa y la alanina aminotransferasa (transaminasa hepática), todo lo cual indica abuso de alcohol. Como está

desorientado, sudoroso y tembloroso, se le administran clordiazepóxido y vitaminas. Es atendido por la enfermera especializada en consumo de alcohol, que descubre que el Sr. Alrum ha perdido recientemente el trabajo por escaso rendimiento y que presenta un estado de ánimo bajo con falta de ilusiones. Un cuestionario con preguntas de cribado confirma el diagnóstico de dependencia alcohólica y al Sr. Alrum se le ofrece apoyo psicológico.

Analgésicos opioides

Diacetilmorfina (heroína) y otros opioides

Otros nombres. Caballo, jaco, burro, carga, dama blanca.

Mecanismo de acción. Los opioides tienen acción agonista en los receptores de opioides. Los opioides potentes producen sensación de euforia y bienestar porque reducen la ansiedad y el estrés. Estos efectos contribuyen a su efecto analgésico en el tratamiento clínico del dolor, aunque también justifican el uso ilegal de estas sustancias por los adictos.

Vía de administración. Los toxicómanos generalmente consumen los opioides por vía intravenosa, ya que así se produce la sensación de euforia más intensa («subidón»).

Efectos. Los opioides producen sentimientos de euforia y de bienestar. Otros efectos se describen en el [capítulo 10](#).

Usos clínicos. Los opioides se utilizan como analgésicos para el dolor moderado e intenso.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. Los adictos desarrollan con rapidez tolerancia a los analgésicos opioides, por lo que necesitan dosis cada vez mayores del fármaco para conseguir el mismo efecto.

La dependencia implica factores tanto psicológicos como físicos. La dependencia psicológica se basa en el refuerzo positivo que proporciona la euforia.

Existe un síndrome de abstinencia física perfectamente definido en los adictos después de suspender el consumo de opioides. Este síndrome comprende un conjunto complejo de manifestaciones, como conducta irritable y, en ocasiones, agresiva, combinada con síntomas autónomos, como fiebre, sudoración, bostezos, dilatación pupilar y piloerección, todo lo cual da a este cuadro su nombre coloquial de *mono*. Los pacientes presentan un sufrimiento intenso con intranquilidad y un deseo compulsivo de consumir la droga. Los síntomas son máximos a los 2 días y desaparecen en su mayor parte en 7-10 días.

Tratamiento del síndrome de abstinencia. La metadona es un opiáceo de acción prolongada activo por vía oral que se utiliza para la deshabituación de los adictos a su droga. Los síntomas de la abstinencia de este compuesto de acción más prolongada también son más prolongados, pero menos intensos que, por ejemplo, los de la heroína. El tratamiento consiste, normalmente, en reemplazar el opioide por metadona, seguido por la disminución progresiva de la dosis a lo largo del tiempo.

La clonidina, un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos, inhibe la excitación de las neuronas del *locus ceruleus* y es eficaz suprimiendo los síntomas del síndrome de abstinencia opioide, en especial las náuseas, los vómitos y la diarrea.

Efectos adversos. La intoxicación aguda por opioides causa el cuadro siguiente:

- Confusión, somnolencia y sedación. Después de la excitación inicial, se produce sedación y, por último, coma en caso de sobredosis.
- Respiración lenta y superficial, debida a la reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono.
- Vómitos, por la estimulación de la zona gatillo de los quimiorreceptores.
- Efectos autónomos, como temblor y constricción pupilar.
- Broncoespasmo, rubor y dilatación arteriolar, debidos a la liberación de histamina.

La intoxicación aguda puede contrarrestarse utilizando un antagonista opioide, como la naloxona. Los efectos adversos de la toxicidad crónica producida directamente por opiáceos son de menor importancia (v. [cap. 10](#)).

Apuntes y sugerencias



Los adictos a la heroína pueden tolerar dosis de 300-600 mg varias veces al día, lo que representa entre 30 y 60 veces la dosis normal necesaria para producir un efecto analgésico. Si se administra esta dosis a una persona que no es adicta, podría fallecer por depresión respiratoria.

Cannabinoides

Cannabis

Hay dos formas de cannabis: la marihuana, que consiste en las hojas y flores secas de la planta del cáñamo indiano, y el hachís, que es la resina extraída de esa planta.

Otros nombres. Porro, hierba, costo, *bareta*, chocolate, alfalfa, cáñamo, maría, grifa.

Mecanismo de acción. No se conoce con claridad la forma en que el cannabis ejerce sus efectos, pero comprende efectos depresivos, estimulantes y psicomiméticos. El componente activo del cannabis es el D⁹-tetrahidrocannabinol (THC), aunque sus metabolitos, que también tienen actividad, pueden ser importantes.

Vía de administración. El cannabis normalmente se fuma, aunque también se puede ingerir.

Efectos. El cannabis tiene varios efectos:

- Subjetivamente, los consumidores se sienten relajados y ligeramente eufóricos.
- Se altera la percepción, con una aparente mayor agudeza de los estímulos sensoriales.
- Mayor apetito.
- Las acciones periféricas son las siguientes: vasodilatación, broncodilatación y reducción de la presión intraocular.

Usos clínicos. El uso del cannabis actualmente no está aprobado en Reino Unido. Sin embargo, el extracto de cannabis se utiliza para tratar la espasticidad en los pacientes con esclerosis múltiple. En algunos pacientes con enfermedades crónicas o neoplasias malignas se utiliza el cannabis como antiemético.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La tolerancia al cannabis se produce en un grado leve. No provoca una adicción peligrosa y solo se observan efectos moderados de abstinencia física y psicológica, como ansiedad o disforia leves y ligeros trastornos del sueño.

Efectos adversos. La intoxicación aguda por cannabis provoca confusión y alucinaciones, y la intoxicación crónica puede causar imágenes retrospectivas, pérdida de memoria y un «síndrome de desmotivación». Existe una clara correlación entre el consumo de cannabis y la esquizofrenia.

Drogas psicotomiméticas o alucinógenas

Ejemplos de sustancias psicotomiméticas son los siguientes: dietilamida del ácido lisérgico (LSD), mescalina y psilocibina.

Otros nombres. Ácido, tripis, hongos alucinógenos.

Mecanismo de acción. No se conoce con detalle la forma en que el LSD, la mescalina y la psilocibina provocan las alteraciones de la percepción, pero parece que está implicada la serotonina. El LSD parece afectar a los sistemas serotoninérgicos, actuando en los autorreceptores inhibidores 5-HT₂ en las neuronas serotoninérgicas, lo que produce una disminución de sus descargas. Tampoco está claro si el LSD es un agonista, un antagonista o ambas cosas a la vez.

Vía de administración. Las drogas psicotomiméticas se administran por vía oral como líquidos, pastillas o papelinas.

Efectos. Las drogas psicotomiméticas provocan una alteración muy importante de la percepción, con experiencias sensoriales vívidas y anómalas combinadas con una sensación de euforia. Pueden presentarse alucinaciones, ideas delirantes y angustia, lo que se conoce como un «mal viaje» y puede llegar a ser una experiencia aterradora.

Usos clínicos. Las drogas psicotomiméticas no tienen uso clínico alguno.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. La tolerancia, la

dependencia y el síndrome de abstinencia de las drogas psicotomiméticas no son importantes.

Efectos adversos. La intoxicación aguda por drogas psicotomiméticas provoca ideas delirantes o alucinaciones terroríficas, que pueden provocar accidentes o violencia. En la intoxicación crónica pueden presentarse imágenes retrospectivas (con recurrencia de las alucinaciones) mucho tiempo después del «viaje». También pueden presentarse otros síntomas psicóticos.

Resumen del capítulo

- La dependencia se define como la compulsión de consumir repetidamente una droga.
- La dependencia física es consecuencia de evitar los síntomas asociados a la abstinencia de la droga.
- La tolerancia a una droga es la necesidad de aumentar progresivamente la dosis para mantener el efecto deseado.
- Las anfetaminas, tomadas por vía oral o esnifadas, causan liberación de monoaminas, lo que da lugar a conductas estereotípicas y delirios paranoides.
- La cocaína es un potente inhibidor de la recaptación de las catecolaminas hacia el interior de las neuronas, por lo que causa euforia.
- La MDMA actúa sobre neuronas serotoninérgicas, potenciando los efectos de la 5-HT, y crea un sentimiento de empatía eufórica.
- La MDMA causa intoxicación por agua y agotamiento.
- La abstinencia de opioides provoca una serie de síntomas denominados «mono» que incluyen fiebre, piloerección e irritabilidad.
- Se dispone de productos para el tratamiento sustitutivo con nicotina para ayudar a los pacientes a dejar de fumar.
- El abuso del etanol puede producir encefalopatía de Wernicke.

Dolor y anestesia

Conceptos básicos

El dolor, que puede ser agudo o crónico, se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial. El dolor es una experiencia subjetiva, ya que la experiencia de dolor del paciente es individual.

Un fármaco analgésico es aquel que elimina (o al menos reduce) de manera efectiva la sensación de dolor. Los principios de la analgesia son los siguientes:

1. Una evaluación detallada.
2. Diagnosticar la causa del dolor.
3. Utilizar analgésicos según la escala analgésica ([fig. 10.1](#)).
4. Revisar periódicamente la eficacia de los fármacos prescritos.



FIG. 10.1 La escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el dolor crónico.

Percepción del dolor

La percepción del dolor se define como un proceso de tres fases: activación de los nociceptores (receptores específicos del dolor), seguida por la transmisión y por el envío de esta información del dolor hacia los centros superiores.

Activación de los nociceptores en los tejidos periféricos

Los estímulos nocivos térmicos, químicos o mecánicos pueden poner en marcha las fibras aferentes primarias (tipo C/A δ) mediante la activación de los nociceptores en los tejidos periféricos (fig. 10.2).

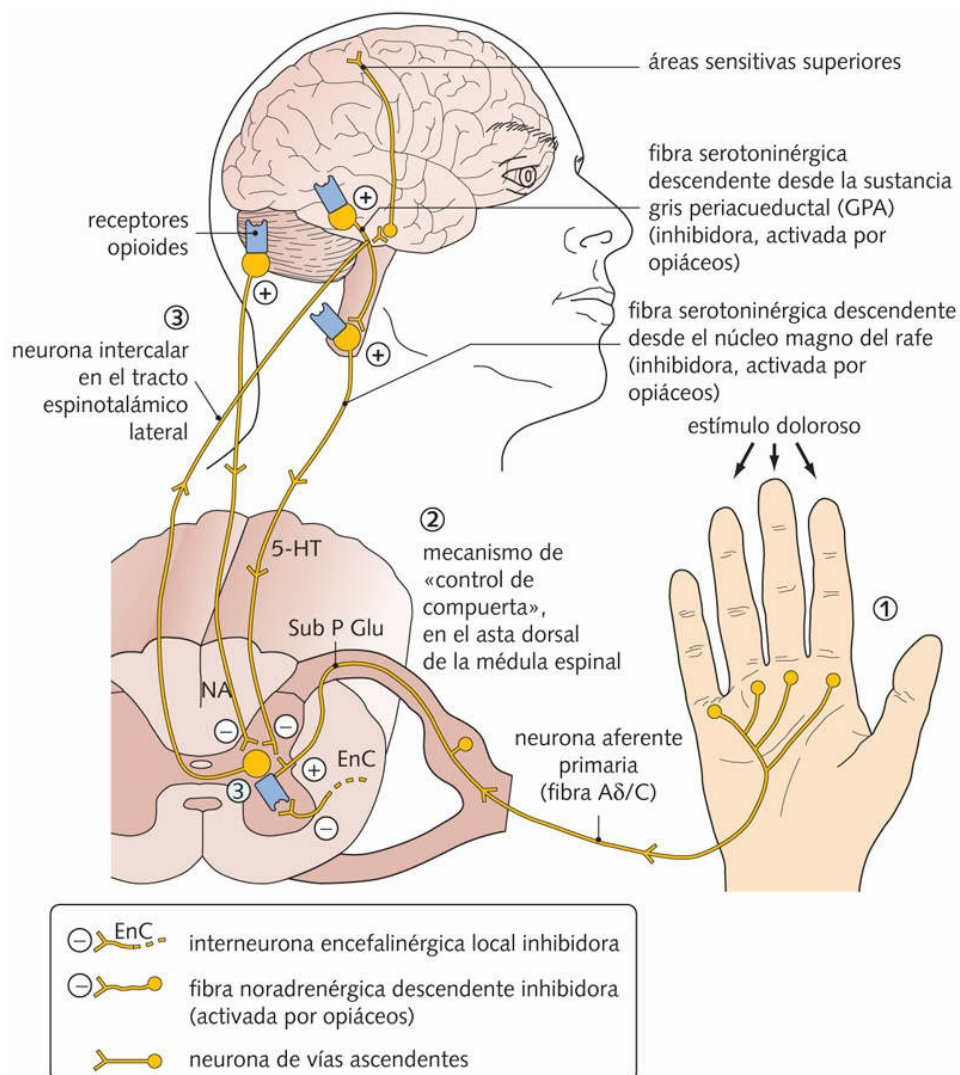


FIG. 10.2 Vías nociceptivas y lugares de acción de los opiáceos. 1) Activación de nociceptores en los tejidos periféricos; 2) transmisión de la información del dolor, y 3) transmisión de la información del dolor hacia los centros superiores. 5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina); Glu, glutamato; NA, noradrenalina; Sub P,

Transmisión de la información del dolor

La transmisión de la información del dolor desde la periferia hasta el asta dorsal de la médula espinal se inhibe o amplifica mediante una combinación de circuitos neuronales locales (medulares) y tractos descendentes desde los centros superiores del encéfalo. Esto constituye el mecanismo de control por compuertas:

- Las fibras aferentes primarias establecen una sinapsis en las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal.
- Los péptidos transmisores (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la bradisinina y el glutamato) y el óxido nítrico están involucrados en las vías ascendentes de dolor.
- La actividad de las neuronas intercalares del asta dorsal está modulada por varias aferencias inhibitorias, que son las siguientes: interneuronas inhibitorias locales, que liberan péptidos opioides, fibras noradrenérgicas inhibitorias descendentes procedentes del área del locus cerúleo del tronco del encéfalo, que se activan por péptidos opioides, y fibras serotoninérgicas inhibitorias descendentes desde el núcleo magno del rafe y de la sustancia gris periacueductal, en el tronco del encéfalo, que también se activan por péptidos opioides (v. [fig. 10.2](#)).

Envío aferente de la información del dolor

El envío aferente de la información del dolor sigue la vía espinotalámica hacia los centros superiores del encéfalo, desde donde el cerebro coordina los aspectos cognitivos y emocionales del dolor, así como las reacciones de control apropiadas. La liberación de péptidos opioides en la médula espinal y el tronco del encéfalo reduce la actividad en las neuronas intercalares del asta dorsal y provoca analgesia (v. [fig. 10.2](#)).

Receptores opioides

Todos los opioides, tanto los péptidos endógenos como las sustancias naturales y los fármacos obtenidos mediante síntesis química, interactúan con receptores opioides específicos para producir sus efectos farmacológicos.

Los fármacos interactúan con los receptores opioides, como agonistas completos, agonistas parciales, agonistas mixtos (es decir, agonistas completos en un receptor opioide, pero como agonistas parciales en otro) o antagonistas. Los analgésicos opiáceos son agonistas.

Hay tres subtipos principales de receptores opioides: μ , δ y κ .

- Los receptores μ parecen ser los responsables de la mayor parte de los efectos analgésicos de los opioides y de algunos de sus efectos adversos principales, por ejemplo, la depresión respiratoria. La mayoría de los analgésicos opiáceos que se utilizan son agonistas del receptor μ .
- Los receptores δ son probablemente más importantes en la periferia, pero también pueden contribuir a la analgesia.
- Los receptores κ contribuyen a la analgesia raquídea y pueden provocar sedación y disforia, pero con relativamente pocos efectos adversos, y no contribuyen a la dependencia física.
- Los receptores σ no son receptores opioides selectivos, pero son el lugar de acción de los fármacos psicomiméticos, como la fenciclidina (PCP). Pueden explicar la disforia que producen algunos opioides.

La activación de los receptores opioides produce un efecto inhibitor en las sinapsis del sistema nervioso central (SNC) y del tubo digestivo (tabla 10.1).

Tabla 10.1

Acciones mediadas por los subtipos de receptores opioides

Acción	μ/δ	κ	σ
Analgesia	Supramedular y medular	Medular	–
Depresión respiratoria	Intensa	Ligera	–
Pupila	Contracción	–	Dilatación
Motilidad GI	Disminución (estreñimiento)	–	–
Efecto sobre el estado de ánimo	Inducción de euforia, pero también sedación	Inducción de disforia, ligera sedación	Acciones disfóricas y psicomiméticas intensas
Dependencia física	+++	+	–

GI, gastrointestinal.

Los sistemas de segundos mensajeros asociados a la actividad del receptor opioide son los siguientes:

- Receptores μ/δ , cuya activación causa la hiperpolarización de la neurona, al abrir los canales de potasio e inhibir los canales de calcio
- Receptores κ , cuya activación inhibe los canales de calcio.

La activación de todos los receptores opioides mediante los opioides endógenos o exógenos da lugar a los siguientes fenómenos:

- Inhibición de la enzima adenilato ciclasa y, por tanto, reducción de la

- producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPC).
- Inhibición de la apertura del canal de calcio dependiente del voltaje.
- Activación del canal de potasio, que causa la hiperpolarización de la membrana celular.

Opioides endógenos

Fisiológicamente, el SNC posee sus propios «opioides endógenos», que son los ligandos naturales para los receptores opioides. Hay tres familias principales de péptidos opioides endógenos en el SNC:

- Endorfinas.
- Dinorfinas.
- Enkefalinas.

Estos péptidos proceden de tres orígenes genéticos diferentes (moléculas precursoras), pero todos ellos poseen homología en su extremo amino. La expresión y la distribución anatómica de los productos de esas tres moléculas precursoras dentro del SNC son variadas y cada molécula posee una gama de afinidades diversas por los diferentes tipos de receptores opioides (tabla 10.2). Si bien sabemos que los opioides endógenos poseen actividad analgésica, no se utilizan en terapéutica.

Tabla 10.2

Péptidos opioides endógenos

Moléculas precursoras	Productos	Afinidad relativa por receptores opioides
Proopiomelanocortina (POMC)	Endorfinas, como β -endorfina y otros péptidos no opioides, como ACTH	μ
Proencefalina	Enkefalinas, como Leu ⁵ enkefalina, Met ⁵ enkefalina, Met ⁵ enkefalinas extendidas	δ μ μ
Prodinorfina	Dinorfinas, como dinorfina A	κ

ACTH, hormona adrenocorticotropa.

Nota clínica



La Sra. Moore es una paciente de 60 años con dolor óseo secundario a un cáncer de mama metastásico avanzado y que está recibiendo quimioterapia. Ha recibido varios analgésicos para el dolor, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los AINE fueron eficaces al principio, pero la intensidad del dolor aumentó en los meses sucesivos. Además de los AINE habituales se decidió administrarle un analgésico compuesto que contiene codeína y paracetamol. Los compuestos analgésicos

contienen un fármaco opiáceo y otro no opiáceo, y pueden ser eficaces en el control del dolor. Se pide a un especialista en cuidados paliativos que controle el dolor de la Sra. Moore y considera que puede requerir morfina en el futuro.

Fármacos analgésicos opiáceos

Los analgésicos opiáceos son fármacos tanto de origen natural (p. ej., morfina) como sintéticos, que interactúan con receptores opioides específicos para producir analgesia.

Mecanismo de acción. Los analgésicos opiáceos actúan mediante su acción agonista en los receptores opioides (v. anteriormente).

La sensación de euforia que producen los opiáceos potentes contribuye a su actividad analgésica, ayudando a reducir la ansiedad y el estrés asociado al dolor. Este efecto también es responsable del consumo ilegal de estas sustancias.

Vía de administración. Oral, rectal, intravenosa, intramuscular, transdérmica y transmucosa (en forma de pastillas).

La absorción oral es irregular e incompleta, por lo que se necesitan dosis mayores: el 70% se elimina mediante el metabolismo hepático de primer paso. El fentanilo se comercializa en un sistema transdérmico en forma de parche autoadhesivo, que se cambia cada 72 h. El fentanilo transdérmico es particularmente útil en pacientes propensos a tener náuseas, sedación o estreñimiento intenso con morfina. El fentanilo también es útil para el dolor agudo cuando se administra en comprimidos y es útil en pacientes con insuficiencia renal porque es metabolizado principalmente por el hígado. La morfina es el fármaco de elección para el dolor nociceptivo intenso.

Indicaciones. Los opiáceos potentes (tabla 10.3) se utilizan en el dolor moderado o intenso. Frecuentemente se usan en el pre- y postoperatorio en pacientes con cáncer, infarto de miocardio y edema agudo de pulmón.

Tabla 10.3

Analgésicos opiáceos

Analgésicos opiáceos débiles	Analgésicos opiáceos potentes
Pentazocina Codeína Dihidrocodeína Dextropropoxifeno	Morfina Diacetilmorfina Fenazocina Petidina Buprenorfina Nalbufina

Los opiáceos débiles (v. tabla 10.3) se utilizan para el alivio del dolor, como antitusivos (v. cap. 3) y como antidiarreicos (v. cap. 6), aprovechándose de lo positivo de estos «efectos secundarios» de los analgésicos opiáceos.

Contraindicaciones. Los analgésicos opiáceos no deben administrarse a personas con depresión respiratoria aguda, intoxicación alcohólica aguda o lesiones craneales antes de la evaluación neurológica (ya que pueden afectar al nivel de consciencia del paciente).

Efectos adversos. Los analgésicos opiáceos comparten muchos efectos secundarios, que pueden subdividirse en reacciones adversas centrales y

reacciones adversas periféricas.

Las reacciones adversas centrales son las siguientes:

- Somnolencia y sedación, en cuyo caso la excitación inicial viene seguida por sedación y, por último, coma.
- Reducción de la sensibilidad del centro de la respiración al dióxido de carbono, provocando una respiración lenta y superficial.
- Tolerancia y dependencia (v. [cap. 9](#)).
- Supresión de la tos, un efecto que se aprovecha en la clínica en su uso como antitusivo (v. [cap. 3](#)).
- Vómitos debidos a la estimulación de la zona gatillo de los quimiorreceptores (ZGQ).
- Constricción pupilar, debida a la estimulación del núcleo parasimpático del tercer par craneal.
- Hipotensión y descenso del gasto cardíaco, que se deben, en parte, a una reducción de los impulsos simpáticos hipotalámicos.

Las reacciones adversas periféricas son las siguientes:

- Estreñimiento, debido, en parte, a la disminución de la actividad colinérgica en los ganglios de la pared intestinal.
- Contracción del músculo liso en el esfínter de Oddi y en los uréteres, que aumenta las concentraciones sanguíneas de amilasa y lipasa debido a la estasis pancreática.
- Liberación de histamina, que produce broncoespasmo, sofocos y dilatación arteriolar.
- Descenso de las descargas simpáticas y dilatación arteriolar directa, lo que reduce el gasto cardíaco y causa hipotensión.

Los efectos adversos de los opiáceos tienden a limitar la dosis que puede administrarse y el nivel de analgesia que se puede mantener. El más grave es la depresión respiratoria, que es la causa de muerte más frecuente por sobredosis de opiáceos.

El estreñimiento y las náuseas también son problemas frecuentes, y clínicamente es habitual administrar simultáneamente un laxante y un antiemético (v. [cap. 6](#)).

Tolerancia y dependencia. La tolerancia a los analgésicos opiáceos se puede detectar en las 24-48 h siguientes al inicio de la administración y hace que sea necesario aumentar las dosis del fármaco para conseguir el mismo efecto clínico.

La dependencia implica a los receptores μ y es tanto física como psicológica; se comenta en el [capítulo 9](#). Si se desarrolla dependencia física, aparece un síndrome definido de abstinencia después de retirar el fármaco. Este síndrome comprende una mezcla compleja de comportamiento irritable

y, en ocasiones, agresivo, combinado con síntomas autónomos muy desagradables, como fiebre, sudoración, bostezos y dilatación pupilar. El síndrome de abstinencia se alivia mediante la administración de agonistas del receptor μ y empeora con la administración de antagonistas del receptor μ (p. ej., naloxona).

La dependencia psicológica de los analgésicos opiáceos se basa en el refuerzo positivo que proporciona la euforia.

En el contexto clínico y, en especial en los cuidados terminales, la dependencia y la tolerancia no representan un problema inevitable, ya que se pueden controlar. Sin embargo, el miedo a ambas consecuencias provoca un exceso de cautela a la hora de utilizar los analgésicos opiáceos y esto produce un control inadecuado del dolor en algunos pacientes.

Notas terapéuticas. Los analgésicos opiáceos potentes son los siguientes: morfina, diacetilmorfina (heroína), petidina y buprenorfina:

- La morfina sigue siendo el fármaco más útil para el alivio del dolor intenso, si bien causa náuseas y vómitos con frecuencia. Es el fármaco de elección para el dolor intenso en cuidados terminales. La morfina es el tratamiento estándar frente al cual se comparan los demás analgésicos opiáceos.
- La diacetilmorfina (heroína) es dos veces más potente que la morfina, debido a su mayor penetración de la barrera hematoencefálica. Se metaboliza a 6-acetilmorfina y después a morfina. Provoca menos náuseas e hipotensión que la morfina, pero más euforia. Tiene un inicio de acción rápido, por lo que es útil en el dolor agudo.
- La petidina es más liposoluble que la morfina y posee un inicio de acción rápido y una duración corta, por lo que es útil en el parto. La petidina es equianalgésica en comparación con la morfina, pero produce menos estreñimiento. La interacción con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) es grave, con fiebre, delirio y convulsiones o depresión respiratoria.
- La buprenorfina posee acciones tanto agonistas como antagonistas en los receptores opioides y puede precipitar los síntomas de abstinencia en pacientes dependientes a opiáceos. Su duración de acción es más prolongada que la de la morfina y su liposolubilidad permite la administración sublingual. La buprenorfina habitualmente se administra en forma de parche a los pacientes que necesiten analgésicos opiáceos a largo plazo. A diferencia de la mayoría de los analgésicos opiáceos, los efectos de la buprenorfina solo son antagonizados parcialmente por la naloxona, debido a su alta afinidad por los receptores opioides.

Los analgésicos opiáceos débiles son los siguientes: pentazocina, codeína, dihidrocodeína y dextropropoxifeno:

- La pentazocina posee acciones tanto de agonista del receptor κ/σ como de antagonista del receptor μ , y puede precipitar síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de otros opiáceos. La pentazocina es débil por vía oral, pero, por vía parenteral, tiene una potencia intermedia entre morfina y codeína. No se recomienda su uso por los efectos secundarios de trastornos del pensamiento y alucinaciones, que, probablemente, se deben a su acción sobre los receptores σ .
- La codeína posee una doceava parte de la potencia analgésica de la morfina, pero habitualmente se prescribe como analgésico opiáceo débil. La incidencia de náuseas y estreñimiento limita la dosis que puede usarse, así como la duración del tratamiento. La codeína también se usa por sus efectos antitusivos y antidiarreicos.
- La dihidrocodeína posee una eficacia analgésica similar a la de la codeína. Puede causar mareos y estreñimiento.
- El dextropropoxifeno posee una eficacia analgésica que es aproximadamente la mitad que la de la codeína (es decir, muy discreta) y, por tanto, se combina a menudo con ácido acetilsalicílico o con paracetamol. Estas mezclas pueden ser peligrosas en caso de sobredosis, ya que el dextropropoxifeno puede causar depresión respiratoria e insuficiencia cardíaca aguda, mientras que el paracetamol es hepatotóxico.

Nota clínica



Los opiáceos se excretan por vía renal, por lo que se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Si hace falta analgesia con opiáceos, es seguro prescribir oxicodona o fentanilo.

Antagonistas opiáceos

Ejemplos de antagonistas opiáceos son los siguientes: naloxona y naltrexona.

Mecanismo de acción. Estos fármacos actúan mediante el antagonismo específico en los receptores opioides μ , δ y κ , a los que bloquean más o menos por igual. También bloquean las acciones de los opioides endógenos, así como las de los fármacos morfínicos.

La naloxona es un fármaco de acción corta (semivida: 2-4 h), mientras que la naltrexona es de acción prolongada (semivida: 10 h).

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Los antagonistas opiáceos se administran para revertir con rapidez la analgesia y la depresión respiratoria inducidas por opiáceos, principalmente después de una sobredosis, o para mejorar la respiración en recién nacidos afectados por los opiáceos administrados a la madre.

Efectos adversos. Precipitación del síndrome de abstinencia en pacientes con dependencia física a opiáceos. Reversión de los efectos analgésicos de los

agonistas opiáceos.

Cefalea y dolor neurálgico

Cefalea

La cefalea es un síntoma muy frecuente que, además, es difícil controlar. Las causas más frecuentes de la cefalea son las siguientes:

- Cefalea tensional.
- Migraña.
- Cefalea asociada a una enfermedad ocular o sinusal.

Las causas de cefaleas de peor pronóstico (como la meningitis o un tumor) son menos frecuentes y, a menudo, pueden excluirse mediante la anamnesis y la exploración física.

La fisiopatología de la cefalea aún es desconocida, si bien a menudo se obtiene el alivio sintomático con AINE y paracetamol. Algunas cefaleas están relacionadas con el estrés y la ansiedad, y en estos pacientes puede ser útil administrar fármacos antidepresivos (v. [cap. 8](#)).

El tratamiento de la migraña incluye el tratamiento y la profilaxis de las crisis agudas. Los fármacos que se utilizan para las crisis migrañosas agudas son los siguientes:

- AINE y paracetamol (v. cap. 11).
- Antieméticos (v. [cap. 6](#)).
- Agonistas de la serotonina (5-HT₁).

Los fármacos utilizados en la profilaxis de la migraña son los siguientes:

- Antagonistas de la histamina (H₁)/5-HT.
- Antagonistas de receptores β -adrenérgicos (v. [cap. 4](#)).
- Antidepresivos tricíclicos (v. [cap. 8](#)).

Agonistas de la serotonina

El sumatriptán y el rizatriptán son agonistas de los receptores 5-HT₁.

Mecanismo de acción. Los agonistas de la serotonina parecen revertir la dilatación de los vasos sanguíneos cerebrales en la crisis aguda, que puede ser responsable de algunos de los síntomas de migraña.

Vía de administración. Oral, intranasal y subcutánea.

Indicaciones. Crisis migrañosas agudas.

Contraindicaciones. Se recomienda tener precaución en presencia de arteriopatía coronaria (puede causar vasoconstricción de los vasos coronarios), insuficiencia hepática y lactancia materna.

Efectos adversos. Sensación de hormigueo, calor y opresión torácica.

Antagonistas de receptores H₁/serotonina

El pizotifeno es el fármaco principal de esta clase.

Mecanismo de acción. A diferencia de los agonistas de la serotonina, el pizotifeno parece limitar los cambios proinflamatorios y vasculares precoces, que preceden a los episodios de migraña.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Prevención de la migraña y la cefalea en racimos.

Contraindicaciones. Se recomienda precaución en pacientes con retención urinaria, glaucoma de ángulo cerrado, insuficiencia renal, embarazo y lactancia materna.

Efectos adversos. Efectos antimuscarínicos (retención urinaria, sequedad de boca), somnolencia y aumento del apetito.



Apuntes y sugerencias

La cefalea es una queja frecuente y lo normal es que no represente una enfermedad grave. La analgesia solo ayudará a controlar los síntomas, de manera que, si un paciente acude con cefaleas frecuentes, debe investigar una causa subyacente susceptible de tratamiento.

Dolor neurálgico

El dolor neurálgico es un dolor que se distribuye por el recorrido de un nervio o de una raíz nerviosa en particular. Las patologías más frecuentes son la ciática, la neuralgia herpética y la neuralgia del trigémino.

La neuralgia se produce habitualmente como consecuencia de la compresión o atrapamiento del nervio o la raíz nerviosa, y el tratamiento definitivo consiste en la liberación quirúrgica del nervio.

Las opciones farmacológicas pueden utilizarse cuando no es recomendable la cirugía o ha sido ineficaz, o como adyuvante. Los AINE no son eficaces para el dolor neurálgico y los antidepresivos, en particular la amitriptilina, a menudo tienen un efecto «analgésico» en el dolor neurálgico y se utilizan a dosis menores que las dosis antidepresivas (v. [cap. 8](#)).

La otra clase más importante de fármacos que se utiliza por vía oral en el dolor neurálgico son los anticonvulsivos, principalmente carbamazepina, fenitoína y, más recientemente, lamotrigina (v. [cap. 8](#)). Estos fármacos podrían estabilizar las neuronas afectadas y limitar su activación.

La anestesia local del nervio en cuestión puede aliviar las molestias en algunos pacientes, aunque, para aliviar los síntomas en algunos casos, se puede realizar la ablación del nervio, con fármacos (p. ej., bupivacaína) o mediante cirugía.

Anestesia local

Conceptos básicos

Los anestésicos locales son fármacos utilizados para inhibir las sensaciones dolorosas. Estos fármacos actúan bloqueando de forma reversible la conducción nerviosa.

Química

Todos los anestésicos locales tienen la misma estructura básica:

- Un grupo aromático (extremo lipófilo), unido a una cadena lateral básica (extremo hidrófilo) mediante un enlace éster o amida (fig. 10.3).
- La cadena lateral básica (normalmente, una amina secundaria o terciaria) es importante, porque solo las moléculas sin carga pueden entrar en el axoplasma del nervio.

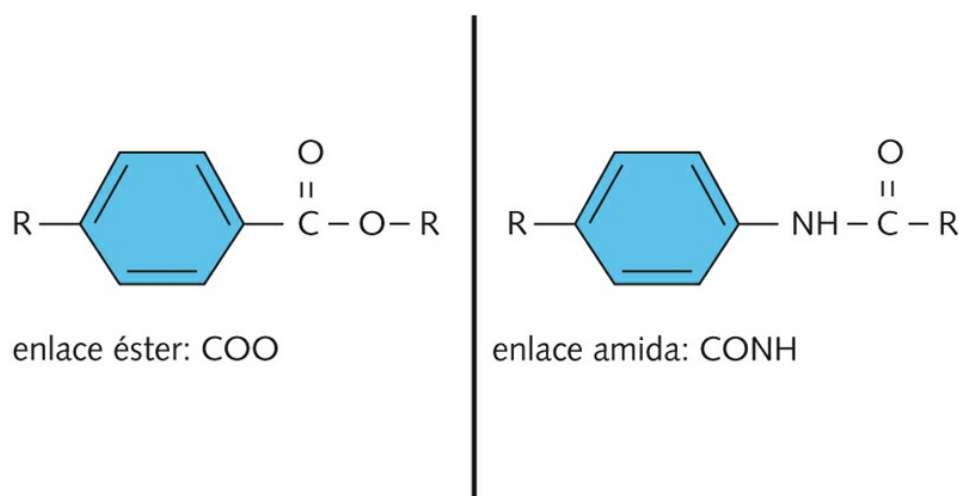


FIG. 10.3 Estructura general de los anestésicos locales con enlace éster y con enlace amida.

La potencia y duración de la acción se correlacionan con una liposolubilidad elevada.

Farmacocinética

La eliminación de los anestésicos locales depende de la naturaleza del enlace químico:

- Los anestésicos locales con enlaces éster se inactivan mediante colinesterasas plasmáticas.

- Los anestésicos locales con enlaces amida se degradan por N-desalquilación en el hígado.

Los metabolitos son, a menudo, farmacológicamente activos.

Mecanismo de bloqueo

Importancia del pH y la ionización

Los anestésicos locales son bases débiles ($pK_a = 8-9$). Solo la forma no ionizada puede penetrar en las membranas lipídicas; por tanto, los compuestos de amonio cuaternario, que están completamente protonados, deben inyectarse directamente en el axón del nervio si queremos que funcionen.

La proporción de anestésico local que no se modifica depende del pH, del pK_a y de la ecuación de Henderson-Hasselbalch (v. [cap. 1](#)):

$$B + H^+ = BH^+$$

$$pK_a = pH + \log[BH^+]/[B]$$

La proporción del anestésico local sin carga con un pK_a de 8 en un medio de pH 7 será del 10%, del 50% si el pH es de 8 y del 5% si es de 6.

Vías del bloqueo

La mayoría de los anestésicos locales produce el bloqueo por dos vías ([fig. 10.4](#)):

- En la vía hidrófoba, la molécula no ionizada entra en la membrana y bloquea el canal desde un lugar de la interfaz entre la proteína y la membrana.
- En la vía hidrófila, la molécula no ionizada atraviesa la membrana hacia el interior, donde la forma cargada bloquea el canal. Esta vía depende de que el canal esté abierto y, por tanto, este tipo de bloqueo depende del uso. La dependencia del uso es especialmente importante para la acción antiarrítmica de los anestésicos locales.
- El bloqueo nervioso se produce cuando el número de canales no inactivados (los no afectados por el fármaco) es insuficiente para que la despolarización llegue hasta el umbral.

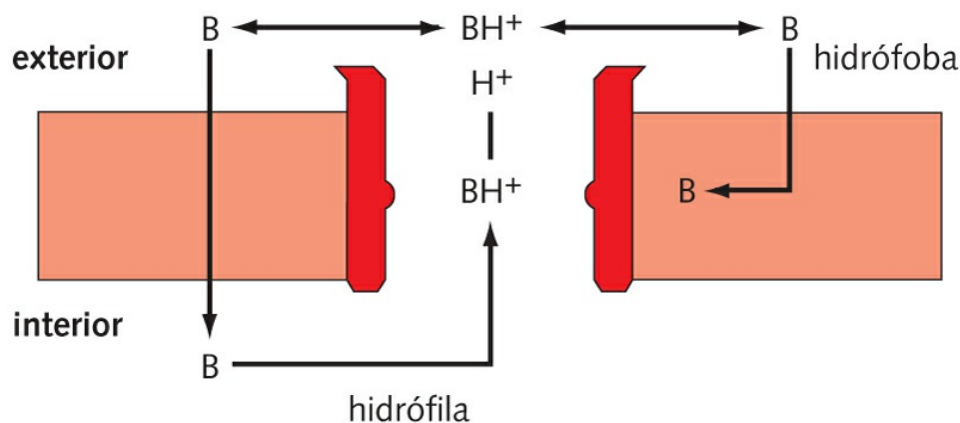


FIG. 10.4 Vías de bloqueo hidrófobas e hidrófilas para anestesia local.

Nota clínica



El Sr. Hadeed, de 34 años, es un obrero de la metalurgia que acude al servicio de urgencias de un centro oftalmológico con dolor agudo en el ojo izquierdo que le comenzó cuando estaba trabajando. Nunca antes había tenido un dolor como este. La exploración con lámpara de hendidura reveló un cuerpo extraño bastante superficial en el ojo izquierdo. Para extraerle el objeto, el ojo se prepara administrando un colirio con lidocaína (anestésico local) y después se utiliza una aguja.

Vías de administración

Anestesia superficial

En la anestesia superficial, el anestésico local se aplica directamente en la piel o las mucosas, por ejemplo, la córnea, el árbol bronquial, el esófago o las vías genitourinarias. El anestésico local, por ejemplo, la lidocaína, debe ser capaz de penetrar fácilmente en los tejidos. Pueden presentarse problemas cuando se anestesian zonas extensas, por ejemplo, el árbol bronquial.

Anestesia por infiltración

La anestesia por infiltración consiste en la inyección directa de un anestésico local en un tejido. A menudo se utiliza un vasoconstrictor, como la epinefrina, con el anestésico local para prevenir la difusión del anestésico local a la circulación sistémica. Los vasoconstrictores nunca deben usarse en las extremidades, ya que podría provocarse una isquemia.

Anestesia con bloqueo nervioso

En la anestesia con bloqueo nervioso, el anestésico local se inyecta cerca del tronco nervioso adecuado, por ejemplo, el plexo braquial. La inyección debe realizarse en su localización precisa. La anestesia con bloqueo nervioso puede ser útil para la reducción de las luxaciones o fracturas de las extremidades.

Anestesia raquídea y epidural

La anestesia raquídea consiste en inyectar un anestésico local en el líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro del espacio subaracnoideo.

En la anestesia epidural, el anestésico local se inyecta en el espacio entre la duramadre y la médula espinal.

En ambas anestесias, raquídea y epidural, el anestésico local actúa bloqueando las raíces espinales y no en la propia médula espinal. Pueden presentarse problemas por el bloqueo de las fibras simpáticas preganglionares que inervan los vasos (por vasodilatación) y el corazón (por bradicardia), provocando hipotensión en ambos casos. La difusión en sentido craneal puede bloquear los nervios intercostales y frénicos, y provocar depresión respiratoria. Se puede controlar la magnitud de la difusión del anestésico inclinando al paciente.

Apuntes y sugerencias



En los tejidos inflamados el pH es ácido, lo que hace que la mayor parte del anestésico se encuentre en su forma ionizada, retrasando o impidiendo, en consecuencia, el inicio de su acción.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los anestésicos locales se asocian, principalmente, al paso del fármaco a la circulación sistémica.

- Efectos sobre el SNC, como intranquilidad, temblor, confusión o agitación. En dosis altas, puede producirse depresión del SNC. A este respecto, la procaína es peor que la lidocaína o la bupivacaína, y raras veces se utiliza.
- Depresión respiratoria.
- Posibles efectos sobre el sistema cardiovascular, incluyendo depresión miocárdica y vasodilatación.
- Alteraciones visuales y fasciculaciones.
- La intoxicación grave provoca convulsiones y coma.

Apuntes y sugerencias



El fentanilo no debe usarse en pacientes que han recibido inhibidores de monoaminas en los 14 días precedentes. La interacción entre dichos fármacos puede producir acumulación de serotonina y el paciente puede presentar delirio y agresividad, o puede desarrollar hipertensión intensa, arritmias o depresión respiratoria mortal.

Propiedades y usos

En la [tabla 10.4](#) se muestran las propiedades y usos de los anestésicos locales más importantes, y en la [tabla 10.5](#) se mencionan otros compuestos que bloquean los canales de sodio.

Tabla 10.4

Propiedades y usos de los anestésicos locales principales

	Inicio de acción	Duración	Penetración tisular	Química	Uso habitual
Cocaína	Rápido	Moderada	Rápida	Enlace éster	ORL
Procaína	Moderado	Corta	Lenta	Enlace éster	Poco utilizada, efectos en el SNC
Tetracaína (ametocaína)	Lento	Larga	Moderada	Enlace éster	Tópico, antes de la punción venosa
Oxibuprocaina (benoxinato)	Rápido	Corta	Rápida	Enlace éster	De superficie, oftalmología
Benzocaína	Muy lento	Muy larga	Rápida	Enlace éster, ausencia de cadena lateral básica	De superficie, ORL
Lidocaína (lignocaína)	Rápido	Moderada	Rápida	Enlace amido	Muy utilizado en todas las aplicaciones, EMLA
Prilocaina	Moderado	Moderada	Moderada	Enlace amido	Muchos usos, ARVI, EMLA. Toxicidad baja
Bupivacaína	Lento	Larga	Moderada	Enlace amido	Anestesia epidural y raquídea

ARVI, anestésico regional por vía intravenosa; EMLA, mezcla eutéctica de anestésicos locales; ORL, otorrinolaringología; SNC, sistema nervioso central.

Tabla 10.5

Bloqueantes naturales y sintéticos de los canales de sodio

Compuesto	Procedencia	Tipo de bloqueo
Tetrodotoxina	Pez globo	Solo externo
Saxitoxina	Plancton	Solo externo
Conotoxinas μ	Caracol marino piscívoro	Afecta a la inactivación
Agatoxinas μ	Araña con tela en embudo	Afecta a la inactivación
Toxinas α , β y γ	Escorpiones	Complejo
QX314 y QX222	Anestésicos locales sintéticos de carga permanente	Solo interior (vía hidrófoba)
Benzocaína	Anestésico local sintético no cargado	Desde el interior de la membrana (vía hidrófila)
Anestésicos locales	Vegetal (cocaína), otros sintéticos	Interior y desde el interior de la membrana

Anestesia general

Conceptos básicos

La anestesia general es la ausencia de sensibilidad asociada a la pérdida reversible de la conciencia.

Los anestésicos generales se utilizan como adyuvantes para los procedimientos quirúrgicos, para hacer que el paciente esté inconsciente y no responda a los estímulos dolorosos. La anestesia moderna se caracteriza por la denominada técnica del equilibrio, en la que se utilizan específicamente fármacos y anestésicos para producir analgesia, sueño/sedación y relajación muscular con abolición de reflejos.

Ningún fármaco, anestésico o no, puede producir todos esos efectos por sí solo y, por tanto, se utiliza una combinación de fármacos que se van aplicando en las tres etapas clínicas de la anestesia general quirúrgica, que son premedicación, inducción y mantenimiento.

Según algunos autores, existe una cuarta fase, en la que se utilizan fármacos para revertir la acción de los fármacos administrados en las tres fases precedentes.

Premedicación

La premedicación se suele administrar en la sala de preparación quirúrgica (tabla 10.6), con cuatro objetivos:

- Aliviar la ansiedad.
- Reducir la bradicardia parasimpática y las secreciones.
- Proporcionar analgesia.
- Prevenir la emesis del postoperatorio.

Tabla 10.6

Anestésicos generales

Premedicación	Para inducción/vía intravenosa	Para mantenimiento/fármacos inhalatorios
Alivio de la ansiedad, p. ej., diazepam o lorazepam	Barbitúricos, p. ej., tiopental	Óxido nitroso Halotano
Reducción de la bradicardia y de las secreciones parasimpáticas, p. ej., atropina e hioscina	No barbitúricos, p. ej., propofol o ketamina	Enflurano Isoflurano Sevoflurano
Analgesia, p. ej., AINE o fentanilo		
Antiemesis postoperatoria, p. ej., metoclopramida o proclorperazina		

AINE, antiinflamatorios no esteroideos.

Alivio de la ansiedad

Las benzodiazepinas orales, por ejemplo, diazepam y midazolam (v. [cap. 8](#)), son las más eficaces y realizan tres funciones útiles:

- Aliviar la aprensión y la ansiedad antes de la anestesia.
- Reducir la cantidad de anestésico general necesario para conseguir y mantener la inconsciencia.
- Posiblemente, mantener la sedación en el postoperatorio.

Reducción de la bradicardia parasimpática y las secreciones

Los antagonistas muscarínicos, por ejemplo, la atropina y la hioscina (v. [cap. 2](#)), previenen la salivación y las secreciones bronquiales, y, sobre todo, protegen el corazón frente a las arritmias, en particular frente a la bradicardia causada por algunos fármacos inhalados y bloqueantes neuromusculares.

Analgesia

Los analgésicos opiáceos, como el fentanilo, se administran a menudo antes de una operación: aunque el paciente está inconsciente durante la cirugía, es importante proporcionar la analgesia adecuada para detener las reacciones de estrés fisiológicas ante el dolor. Los AINE son alternativas útiles y se utilizan como adyuvantes de los opiáceos, si bien es probable que, si se utilizan solos, no sean adecuados para el dolor intenso del postoperatorio.

Antiemesis en el postoperatorio

Los fármacos que proporcionan antiemesis en el postoperatorio son los siguientes: metoclopramida y proclorperazina. Las náuseas y vómitos son frecuentes después de la anestesia general, a menudo como consecuencia de la administración de los fármacos opiáceos en el perioperatorio y en el postoperatorio. Para evitarlo, pueden administrarse fármacos antieméticos con la premedicación.

Inducción

Para producir una inducción rápida de la inconsciencia, se utilizan fármacos por vía intravenosa (v. [tabla 10.6](#)). En general los pacientes prefieren la vía intravenosa porque para algunos pacientes es desagradable tener una mascarilla sobre la cara.

La prevención de la aspiración de ácido gástrico en las cirugías de urgencia u obstétricas es fundamental y se basa en la administración de un antihistamínico H₂ o de un inhibidor de la bomba de protones antes de la inducción (v. [cap. 6](#)).

Mantenimiento

Los anestésicos inhalados (v. [tabla 10.6](#)) se utilizan para mantener un estado de anestesia general después de la inducción en la mayoría de los pacientes, si bien se pueden usar fármacos por vía intravenosa utilizando una bomba de perfusión continua.

Anestésicos

Los anestésicos deprimen todos los tejidos excitables, como las neuronas centrales, el músculo cardíaco y el músculo liso o estriado. Las distintas partes del SNC tienen sensibilidades diferentes a los anestésicos. El sistema activador reticular, que es el responsable de la consciencia, es uno de los más sensibles. Por tanto, es posible utilizar anestésicos en una concentración que produzca inconsciencia sin deprimir indebidamente los centros cardiovascular o respiratorio en el encéfalo o el miocardio. Sin embargo, el margen de seguridad es muy pequeño en la mayoría de los anestésicos.

Anestésicos por vía intravenosa

Los anestésicos intravenosos, por ejemplo, el tiopental, el propofol y la ketamina, son depresores del SNC y producen la anestesia al deprimir de una forma relativamente selectiva el sistema reticular activador del encéfalo. Pueden usarse solos, en procedimientos quirúrgicos breves, pero se utilizan principalmente para la inducción de la anestesia y, por tanto, su inicio de acción rápido es una característica deseable.

Los anestésicos por vía intravenosa son todos muy liposolubles y atraviesan la barrera hematoencefálica con rapidez. Su inicio de acción rápido (<30 s) es consecuencia de su rápida distribución en el encéfalo y del elevado flujo sanguíneo cerebral. La duración de acción es breve (minutos) y termina por la redistribución del fármaco desde el SNC hacia otros tejidos no tan bien perfundidos ([fig. 10.5](#)). El metabolismo del fármaco es irrelevante para la reanimación del paciente.

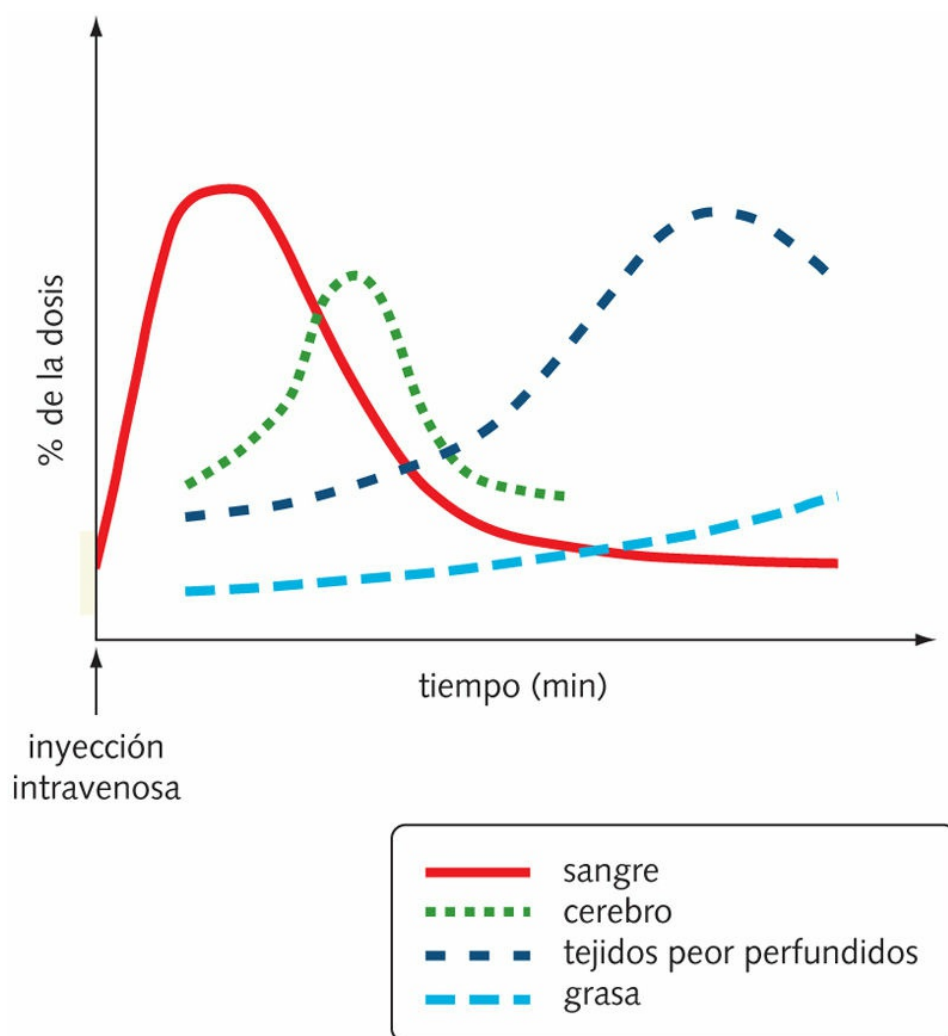


FIG. 10.5 La redistribución de los anestésicos por vía intravenosa hacia tejidos peor perfundidos hace que la duración de acción central sea breve. (Modificado de Rang HP et al., *Pharmacology*, 7th ed. Churchill Livingstone, 2012.)

Tiopental

Mecanismo de acción. El tiopental es un fármaco muy lipófilo del grupo de depresores barbitúricos del SNC, que actúa potenciando el efecto inhibitor del GABA en el complejo receptor GABA_A/canal de Cl⁻.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Inducción rápida de la anestesia general.

Contraindicaciones. El tiopental no debe administrarse a pacientes con alergia diagnosticada a este fármaco o que tengan porfiria.

Efectos adversos. Depresión respiratoria, depresión miocárdica (bradicardia), vasodilatación y anafilaxia. Existe riesgo de vasoespasmo intenso si se inyecta accidentalmente tiopental en una arteria.

Notas terapéuticas. El tiopental es un fármaco muy utilizado en la inducción, pero no posee propiedades analgésicas. Proporciona una inducción homogénea y rápida (<30 s), pero, debido a su estrecho margen terapéutico, existe riesgo de sobredosis, con la depresión cardiorrespiratoria consecuente.

El tiopental se administra como sal sódica, que es inestable en solución y, por tanto, debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

Propofol

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción del propofol es parecido al del tiopental.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Inducción o mantenimiento de la anestesia general o sedación en la unidad de cuidados intensivos.

Contraindicaciones. El propofol no debe administrarse a pacientes con alergia conocida a este fármaco.

Efectos adversos. Se han descrito, ocasionalmente, convulsiones, anafilaxia y retraso de la recuperación de la anestesia.

Notas terapéuticas. El propofol se asocia a una recuperación rápida sin náuseas o resaca, y se utiliza mucho. Además, es el fármaco de elección si se debe usar un fármaco por vía intravenosa para mantener la anestesia mediante perfusión continua.

Nota clínica



Dina es una estudiante de 17 años que acude al servicio de urgencias con mal aspecto y un dolor intenso en la fosa ilíaca derecha. Refiere que el dolor empezó alrededor del ombligo hace un par de horas y que ha vomitado dos veces desde entonces. La exploración demuestra un abdomen doloroso con defensa. La tomografía computarizada muestra un apéndice inflamado. La paciente es llevada rápidamente al quirófano y se administra midazolam para la sedación, ya que está muy ansiosa por la cirugía inminente. Antes de la operación se le administra hioscina, ya que inhibe las secreciones bronquiales y salivales. También se administra domperidona como antiemético. La anestesia general se induce con propofol y se mantiene con isoflurano. Para la intervención se administran también el relajante muscular rocuronio y el analgésico fentanilo (por vía intravenosa). La administración de rocuronio se interrumpe antes de finalizar la cirugía, pero se requiere una pequeña dosis de neostigmina para revertir por completo el efecto del rocuronio.

Etomidato

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción del etomidato es similar al del tiopental.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. Inducción rápida de la anestesia general.

Contraindicaciones. El etomidato no debe administrarse a pacientes con una alergia conocida a este fármaco.

Efectos adversos. Movimientos musculares extraños y dolor durante la

inyección, posible supresión corticosuprarrenal.

Notas terapéuticas. El etomidato es un fármaco de inducción que ha ganado popularidad respecto al tiopental por su mayor margen terapéutico y su metabolismo más rápido, lo que provoca menos efecto de retirada. El etomidato es más propenso a causar movimientos musculares extraños y dolor durante la inyección, en comparación con los otros fármacos.

Ketamina

Mecanismo de acción. La ketamina produce una anestesia quirúrgica completa, pero del tipo que se conoce como anestesia disociativa, ya que el paciente puede mantenerse consciente, aunque amnésico e insensible al dolor. Este efecto probablemente está relacionado con la acción sobre los receptores del glutamato tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). La ketamina es un derivado de la droga PCP (polvo de ángel) (v. [cap. 9](#)).

Vía de administración. Intravenosa e intramuscular.

Indicaciones. La ketamina se utiliza en la inducción y mantenimiento de la anestesia, especialmente en los niños.

Contraindicaciones. La ketamina no debe administrarse a personas con hipertensión o con psicosis.

Efectos adversos. Son los siguientes: estimulación cardiovascular, taquicardia y elevación de la presión arterial, además de secuelas psicóticas transitorias, como sueños vívidos y alucinaciones.

Notas terapéuticas. La ketamina no se utiliza con frecuencia como fármaco de inducción, debido a la elevada incidencia de disforia y alucinaciones durante la recuperación en adultos. Estos efectos son mucho menos intensos en niños y es frecuente utilizar ketamina junto con una benzodiazepina para procedimientos menores en pacientes pediátricos.

Anestésicos inhalatorios

Ejemplos de anestésicos inhalatorios son los siguientes: halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano. El óxido nitroso también tiene propiedades anestésicas.

Los anestésicos inhalatorios pueden ser gases o líquidos volátiles. Habitualmente se utilizan para el mantenimiento de la anestesia después de la inducción con un fármaco intravenoso.

Mecanismo de acción

No se conoce exactamente la forma en que los anestésicos inhalados producen sus efectos. A diferencia de la mayoría de los fármacos, los anestésicos inhalatorios no pertenecen a una clase química determinada. Parece que la acción farmacológica de los anestésicos inhalatorios depende de las propiedades fisicoquímicas de la molécula. La potencia anestésica tiene una estrecha relación con la liposolubilidad: los anestésicos se disuelven en los lípidos de membrana y producen expansión de volumen. Hay datos que

sugieren que los anestésicos pueden actuar también uniéndose a dominios aislados hidrófobos de las proteínas de la membrana. Se cree que los anestésicos incrementan la actividad de los receptores GABA_A inhibidores y de otros canales activados por iones, particularmente los canales de potasio.



Apuntes y sugerencias

De manera similar a las benzodiazepinas y los barbitúricos, el tiopental y el propofol actúan mediante el receptor GABA_A/Cl⁻ para deprimir el SNC.

Aspectos farmacocinéticos

La profundidad de la anestesia producida por los anestésicos inhalatorios está directamente relacionada con la presión parcial (tensión) del fármaco en la sangre arterial, ya que esto determina su concentración en el SNC. A su vez, la concentración del anestésico en la sangre está determinada por los siguientes factores:

- La concentración del anestésico en el gas inspirado (concentración alveolar).
- La solubilidad del anestésico en la sangre (coeficiente de partición sangre/gas).
- El gasto cardíaco.
- La ventilación alveolar.

La inducción y la recuperación rápidas son propiedades importantes de un anestésico, lo que permite un control flexible de la presión arterial (y de la tensión cerebral, en consecuencia) y, por tanto, de la profundidad de la anestesia. La velocidad de la inducción de la anestesia está determinada por dos propiedades del anestésico: su solubilidad en la sangre (coeficiente de partición sangre/gas) y su solubilidad en la grasa (liposolubilidad).

- Los fármacos poco solubles en la sangre (p. ej., el óxido nitroso o el enflurano) producen una inducción y una recuperación rápidas, porque se necesitan cantidades relativamente pequeñas para saturar la sangre y, también, porque la presión arterial (y, por tanto, la tensión cerebral) sube y baja con rapidez ([fig. 10.6](#)).
- Los fármacos muy solubles en sangre (p. ej., halotano) tienen unos tiempos de inducción y de recuperación mucho más lentos, porque se necesita mucha más solución del anestésico antes de que su tensión arterial se acerque a la del gas inspirado (v. [fig. 10.6](#)).
- Los fármacos con elevada liposolubilidad (p. ej., el éter) se acumulan gradualmente en la grasa corporal durante una anestesia prolongada

y, por tanto, producen una resaca prolongada si se usan en una intervención quirúrgica larga (v. [fig. 10.6](#)).

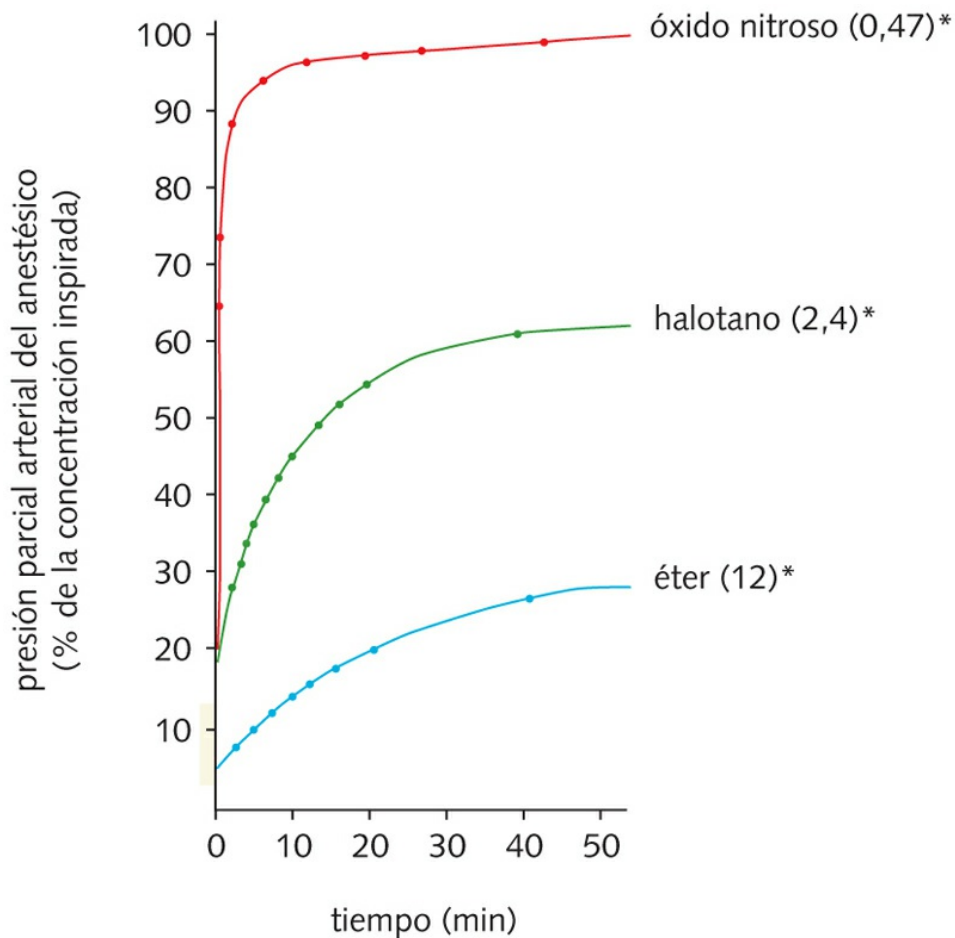


FIG. 10.6 Cinética de equilibrio de los anestésicos inhalatorios en el ser humano. (Modificado de Papper EM, Kitz R. *Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents*. McGraw-Hill, 1963.)

Óxido nitroso

Mecanismo de acción. Véase anteriormente.

Vía de administración. Inhalación.

Indicaciones. El óxido nitroso se utiliza en el mantenimiento de la anestesia (en combinación con otros fármacos) y para la analgesia (mezclado al 50% con oxígeno).

Contraindicaciones. Neumotórax. El óxido nitroso difunde hacia el aire contenido en espacios cerrados, con lo que aumenta la presión y, en caso de neumotórax, puede comprometer la respiración.

Efectos adversos. El óxido nitroso se ha asociado a mielodepresión si se utiliza a largo plazo.

Notas terapéuticas. El óxido nitroso no puede lograr la anestesia quirúrgica cuando se administra solo, por su escasa potencia. Habitualmente se utiliza

como un gas portador no inflamable para los fármacos volátiles, con lo que se puede reducir la concentración de estos. En una mezcla al 50% con oxígeno, es un buen analgésico y se prescribe habitualmente en el parto y para las curas dolorosas.

Halotano

Mecanismo de acción. Véase anteriormente.

Vía de administración. Inhalación.

Indicaciones. El halotano se utiliza para el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones. El halotano no debe administrarse a personas que hayan tenido una reacción previa a este fármaco o con exposición a él en los últimos 3 meses.

Efectos adversos. El halotano causa depresión cardiorrespiratoria.

La depresión respiratoria da lugar a una presión parcial de dióxido de carbono elevada. El halotano también deprime las fibras del músculo cardíaco, con posible bradicardia y arritmias ventriculares. El resultado final de todo ello es una hipotensión dependiente de la concentración.

El efecto tóxico más significativo del halotano es la necrosis hepática, que puede ser grave, aunque solo afecta a 1 de cada 35.000 casos. El daño hepático más leve es más frecuente. El daño se debe a los metabolitos que proceden del 20% del halotano administrado, que se biotransforma en el hígado (el 80% de la dosis administrada se excreta por los pulmones).

Notas terapéuticas. El halotano es un hidrocarburo halogenado.

Enflurano

Mecanismo de acción. Véase anteriormente.

Vía de administración. Inhalación.

Indicaciones. El enflurano se utiliza para el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones. El enflurano no debe administrarse a personas con epilepsia.

Efectos adversos. El enflurano causa depresión cardiorrespiratoria parecida a la del halotano, aunque la incidencia de arritmias es mucho menor que con este.

El enflurano se metaboliza en el hígado tan solo en un 2%, por lo que las probabilidades de causar hepatotoxicidad son mucho menores que con el halotano. Sin embargo, la desventaja del enflurano es que puede causar espasmos musculares y se recomienda una especial precaución en los pacientes epilépticos.

Notas terapéuticas. El enflurano es un anestésico volátil parecido al halotano, aunque menos potente, y se necesita una concentración aproximadamente el doble para el mantenimiento de la anestesia. Los tiempos de inducción y recuperación son más rápidos que los del halotano.

Isoflurano

Mecanismo de acción. Véase anteriormente.

Vía de administración. Inhalación.

Indicaciones. Se utiliza en el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones. Susceptibilidad a la hipertermia maligna.

Efectos adversos. El isoflurano posee acciones parecidas a las del halotano, pero con menos efectos sobre el aparato cardiorrespiratorio. La hipotensión se debe más a una disminución, dependiente de la dosis, de las resistencias vasculares sistémicas que a un descenso importante del gasto cardíaco. El metabolismo hepático es mucho menor (0,2%) que el del enflurano, por lo que la hepatotoxicidad es aún menos frecuente.

Notas terapéuticas. El isoflurano es un isómero del enflurano cuya potencia es intermedia entre el halotano y el enflurano.

Nota clínica



Los pacientes con susceptibilidad genética pueden presentar hipertermia maligna cuando reciben diversos anestésicos, fundamentalmente halotano y suxametonio. Los pacientes tienen rigidez muscular, taquicardia, enrojecimiento cutáneo, hipercapnia y elevación de la temperatura (>40 °C).

Sevoflurano

Mecanismo de acción. Véase anteriormente.

Vía de administración. Inhalación.

Indicaciones. Se utiliza para la inducción con gas y el mantenimiento de la anestesia.

Contraindicaciones. Susceptibilidad a la hipertermia maligna.

Efectos adversos. Similares a los del isoflurano.

Notas terapéuticas. El sevoflurano es, probablemente, el fármaco inhalatorio más utilizado.

Apuntes y sugerencias



El óxido nítrico se utiliza como adyuvante de otros fármacos inhalatorios, ya que reduce la dosis necesaria para mantener la anestesia y, por tanto, limita los efectos secundarios y permite una recuperación más rápida.

Uso de bloqueantes neuromusculares en anestesia

En algunas operaciones, por ejemplo, en la cirugía intraabdominal, es esencial obtener la relajación completa del músculo esquelético. Algunos anestésicos generales tienen acciones bloqueantes neuromusculares importantes, pero se utilizan, a menudo, aquellos que bloquean específicamente la unión

neuromuscular, por ejemplo, el suxametonio, el rocuronio, el vecuronio y el atracurio (v. [cap. 2](#)).

Resumen del capítulo

- El dolor es una experiencia subjetiva y su tratamiento requiere una evaluación cuidadosa y el uso de la escala analgésica.
- La activación de los nociceptores mediada por fibras aferentes primarias produce dolor.
- Los opiáceos son analgésicos que se prescriben con frecuencia, aunque tienen diversos efectos adversos, entre ellos depresión respiratoria.
- El sumatriptán se utiliza para la profilaxis de la migraña.
- El dolor neurálgico se trata con antidepresivos y anticonvulsivos a dosis bajas.
- La potencia y la duración de la acción de los anestésicos locales dependen de su liposolubilidad.
- Los anestésicos intravenosos se utilizan para la inducción y el mantenimiento de la anestesia.
- Los anestésicos inhalados habitualmente se utilizan para el mantenimiento de la anestesia, aunque pueden causar hipertermia maligna en los pacientes susceptibles.
 - El desflurano tiene un inicio y una recuperación más rápidos; es útil para la cirugía ambulatoria.
- El isoflurano es irritante de las vías respiratorias y produce tos y laringoespasma.
 - El sevoflurano es similar al desflurano, aunque produce menos irritación respiratoria.
- La velocidad a la que se realiza la inducción de la anestesia está determinada por dos propiedades del anestésico: su solubilidad en la sangre (coeficiente de partición sangre/gas) y su solubilidad en la grasa (liposolubilidad).

Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

Inflamación

La inflamación describe los cambios que se observan como respuesta a una lesión o daño que sufre un tejido, con dolor, rubor, calor, tumefacción y pérdida de la función. Esos cambios se producen como consecuencia de la dilatación de los vasos sanguíneos locales, lo que aumenta la permeabilidad y la capacidad de recibir más leucocitos. En consecuencia, las células inflamatorias se acumulan en el lugar de la lesión. Las células principales que se ven en una respuesta inflamatoria aguda son neutrófilos y macrófagos, aunque también se pueden acumular linfocitos, basófilos y eosinófilos, dependiendo de la agresión.

Las respuestas inflamatorias se producen y controlan por la interacción de una amplia variedad de mediadores de la inflamación, algunos de los cuales derivan de los leucocitos, y otros, de los tejidos dañados. Algunos ejemplos de estos mediadores son los siguientes:

- Histamina.
- Cininas (bradicinina).
- Neuropeptidos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina).
- Citocinas (p. ej., interleucinas [IL]).
- Metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides).

Metabolitos del ácido araquidónico: eicosanoides

De los mediadores de la inflamación recién mencionados, los eicosanoides son especialmente importantes, porque están involucrados en la mayoría de las reacciones inflamatorias y, en consecuencia, la mayoría de los tratamientos antiinflamatorios se basa en la manipulación de su biosíntesis.

Los eicosanoides son una familia de ácidos grasos poliinsaturados formados a partir del ácido araquidónico. Su biosíntesis se puede ver en la [figura 11.1](#). El ácido araquidónico procede, principalmente, de los fosfolípidos de las membranas celulares, desde las que se moviliza por acción de la enzima fosfolipasa A2. A continuación, se metaboliza por acción de la ciclooxigenasa para producir las «prostaglandinas clásicas», tromboxano y prostaciclina, conocidas en conjunto como prostanoides, y por acción de la lipooxigenasa para producir los leucotrienos

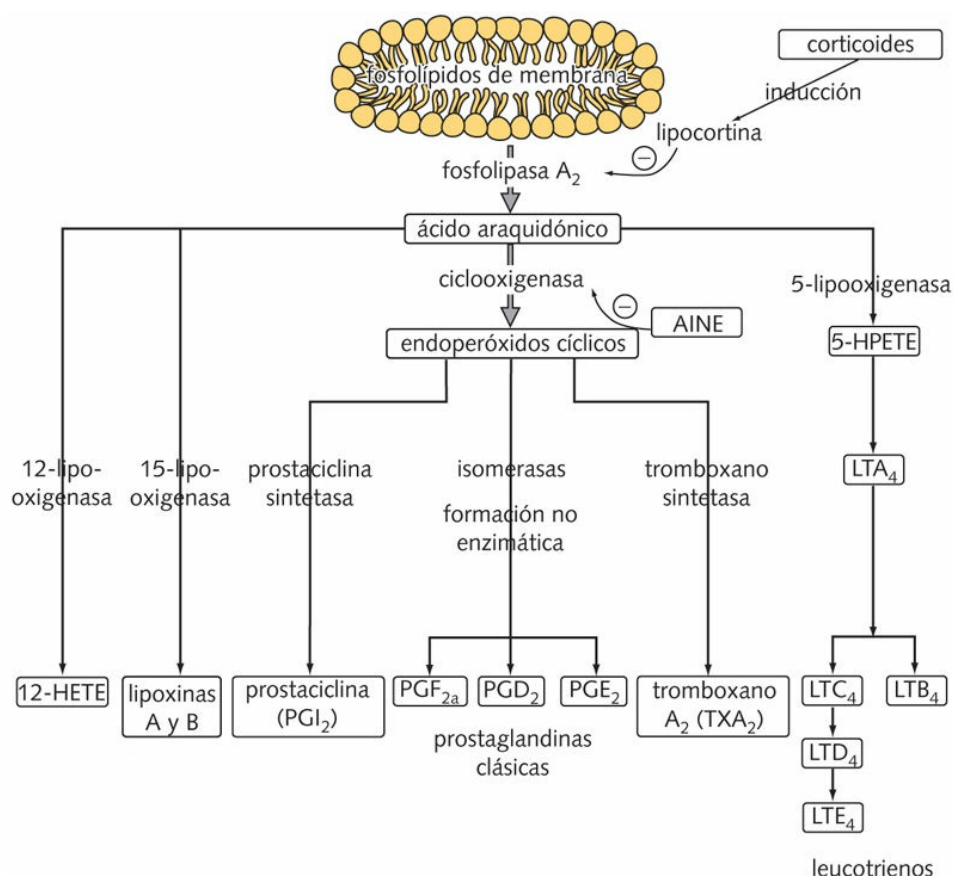


FIG. 11.1 Vía de biosíntesis de los eicosanoides. *AINE*, antiinflamatorios no esteroideos; *HETE*, ácido hidroxicicosatetranoico; *HPETE*, ácido hidroperoxicicosatetranoico; *LT*, leucotrienos; *PG*, prostaglandina.

Las acciones de los eicosanoides en las reacciones inflamatorias se recogen en la [tabla 11.1](#).

Tabla 11.1

Acciones de los eicosanoides en la reacción inflamatoria

Eicosanoide	Acciones en la inflamación
Prostanoides	
«Prostaglandinas clásicas», como PGD_2 , PGE_2 y PGF_2	Aumentan la vasodilatación, la permeabilidad vascular y el edema en una reacción inflamatoria. Las prostaglandinas también sensibilizan las fibras nociceptivas ante la estimulación por otros mediadores de la inflamación
Tromboxano A_2 (TXA_2)	Agregación plaquetaria y vasoconstricción
Prostaciclina (PGI_2)	Inhibición de la agregación plaquetaria y vasodilatación
Leucotrienos	
Por ejemplo, LTB_4 y LTC_4	Aumentan la permeabilidad vascular, favorecen la quimiotaxia leucocitaria (y provocan la contracción del músculo liso bronquial)

Fármacos antiinflamatorios

Los principales fármacos utilizados por sus efectos antiinflamatorios de amplio espectro son los siguientes:

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Fármacos antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides) (v. [cap. 7](#)).

Ambas clases de fármacos antiinflamatorios ejercen su efecto al inhibir la formación de eicosanoides (v. [fig. 11.1](#)).

Además, hay otras clases de fármacos que poseen una acción antiinflamatoria más restringida, como son:

- Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).
- Fármacos para tratar la gota.
- Antagonistas del receptor H_1 .
- Fármacos para tratar trastornos cutáneos.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE poseen la capacidad de inhibir ambas formas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) (v. [fig. 11.1](#)), una acción que es responsable de sus efectos farmacológicos ([tabla 11.2](#)).

Tabla 11.2

Las tres acciones clínicas principales de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Acción clínica	Mecanismo de acción
Analgesica	El efecto analgésico es principalmente periférico y se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el foco del dolor y la inflamación Las prostaglandinas no producen dolor directamente, pero sensibilizan las terminaciones nerviosas de las fibras nociceptivas ante otros mediadores inflamatorios (bradicinina, histamina y 5-HT), amplificando el mensaje básico del dolor. Las prostaglandinas de las series E y F están implicadas en esta acción sensibilizadora Por tanto, los AINE son más activos frente al dolor cuando existe un componente inflamatorio Una pequeña parte de la acción analgésica de los AINE es consecuencia de un efecto central de reducción de la síntesis de prostaglandinas en el SNC. En particular, el paracetamol actúa de esta forma
Antiinflamatoria	Las prostaglandinas aumentan la vasodilatación, la permeabilidad vascular y el edema en una reacción inflamatoria Por tanto, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas reduce esta parte de la reacción inflamatoria Los AINE no inhiben los efectos de los muchos otros mediadores implicados en una reacción inflamatoria; por tanto, por poner un ejemplo, no se inhibe la acumulación de células inflamatorias
Antipirética	Durante la fiebre, los leucocitos liberan pirógenos inflamatorios (p. ej., interleucina 1) en el marco de la respuesta inmunitaria. Estos pirógenos actúan en el centro termorregulador del hipotálamo, aumentando la temperatura corporal Este efecto parece estar mediado por el aumento de prostaglandinas (PGE) en el hipotálamo, cuya producción está inhibida por los AINE Los AINE no afectan a la temperatura en condiciones normales o en el golpe de

5-HT, serotonina; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; SNC, sistema nervioso central.

Los primeros fármacos de este tipo fueron los salicilatos (p. ej., ácido acetilsalicílico), extraídos de la corteza del sauce. Después, se han creado muchos AINE sintéticos y semisintéticos. Química y estructuralmente heterogéneos, todos ellos están relacionados por un mecanismo de acción común (v. [tabla 11.3](#)).

Tabla 11.3

Clases de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y comparación de sus acciones principales

Clase química	Ejemplos	Analgésica	Antipirética	Antiinflamatoria
Derivados del ácido salicílico	Ácido acetilsalicílico	+	+	+
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno Fenuprofeno	+	+	+
Derivados del ácido acético	Indometacina	+	+	++
Derivados del oxicam	Piroxicam	+	+	++
Pirazonas	Fenilbutazona	+/-	+	++
Fenamatos	Ácido mefenámico	+	+	+/-
Para-aminofenoles	Paracetamol	+	+	-

Mecanismo de acción. La acción principal de todos los AINE es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa. Esta enzima está involucrada en el metabolismo del ácido araquidónico para formar prostanoideos, es decir, las prostaglandinas clásicas, la prostaciclina y el tromboxano A₂. La inhibición de la ciclooxigenasa se produce por varios mecanismos:

- Inhibición irreversible: el ácido acetilsalicílico acetila el lugar activo.
- Inhibición competitiva: el ibuprofeno actúa como sustrato competitivo.
- Inhibición reversible no competitiva: el paracetamol atrapa los radicales libres que interfieren con la producción de las hidroxiperoxidasas, unas enzimas que parecen ser esenciales para la actividad de la ciclooxigenasa.

La ciclooxigenasa presenta dos isoformas:

- COX-1: se expresa en la mayoría de los tejidos, especialmente en las plaquetas, la mucosa gástrica y los vasos renales, y está involucrada en la señalización celular fisiológica. La mayoría de los efectos adversos de los AINE se deben a la inhibición de la COX-1.

- COX-2: se induce en los lugares de inflamación y produce los prostanoideos involucrados en las respuestas inflamatorias. Los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los AINE se deben, principalmente, a la inhibición de la COX-2.

Los inhibidores específicos de la COX-2 (p. ej., celecoxib) ofrecen una incidencia menor de efectos secundarios gástricos, pero se asocian a una incidencia mayor de episodios cardiovasculares (como el infarto de miocardio).

Efectos clínicos. Los AINE actúan inhibiendo la ciclooxigenasa y, por tanto, la síntesis de prostaglandinas, produciendo tres acciones clínicas principales que podrían resultar beneficiosas: las acciones analgésica, antiinflamatoria y antipirética (v. [tabla 11.2](#)).

No todos los AINE poseen estas tres acciones en el mismo grado; por ejemplo, el paracetamol carece de actividad antiinflamatoria (v. [tabla 11.3](#)).

Además, el ácido acetilsalicílico posee un intenso efecto inhibidor de la agregación plaquetaria, debido al descenso de la síntesis de tromboxano. El ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa de las plaquetas y, como las plaquetas no tienen núcleo, son incapaces de volver a sintetizar de nuevo la enzima, por lo que la inhibición es permanente. Por tanto, el ácido acetilsalicílico se utiliza para la prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares y cerebrovasculares ([cap. 4](#)).

Indicaciones. Los AINE son muy utilizados en varias afecciones y pueden adquirirse con o sin receta. Se utilizan en las enfermedades musculoesqueléticas y articulares (esguinces y distensiones, problemas reumáticos, artritis, gota, etc.), como analgésicos para el alivio del dolor leve o moderado, y para el alivio sintomático de la fiebre.

Contraindicaciones. Los AINE no deben administrarse a personas con úlceras o hemorragias digestivas, o con hipersensibilidad conocida a cualquier AINE. Se recomienda cautela en caso de asma o deterioro de la función renal.

Efectos adversos. Los efectos adversos generalizados de los AINE son frecuentes, en especial en los ancianos y en usuarios crónicos, y se deben principalmente a la inhibición no selectiva de la COX-1 y la COX-2 ([tabla 11.4](#)).

Tabla 11.4

Efectos adversos generales de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Sistema	Acontecimiento adverso	Causa
GI	Dispepsia, náuseas y vómitos	Inhibición de las acciones protectoras normales de las prostaglandinas en la mucosa gástrica
	Formación de úlceras y posible riesgo de hemorragia en usuarios crónicos	La PGE ₂ y la PGI ₂ inhiben normalmente la secreción gástrica de ácido, aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa y tienen una acción citoprotectora
Renal	Daño renal o nefrotoxicidad	Inhibición de la vasodilatación mediada por PGE ₂ y PGI ₂ en la

	La insuficiencia renal puede presentarse años después del abuso crónico	médula y los glomérulos renales
Otros	Broncoespasmo, erupciones cutáneas y otras reacciones alérgicas	Reacción de hipersensibilidad o alergia al fármaco

GI, gastrointestinal; PG, prostaglandina.

Con menos frecuencia se pueden ver trastornos hepáticos y depresión de la médula ósea, así como efectos adversos que son relativamente específicos de cada compuesto (v. más adelante).

Notas terapéuticas sobre algunos antiinflamatorios no esteroideos

Derivados del ácido salicílico, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico:

- El ácido acetilsalicílico bloquea la formación de tromboxano A_2 , lo que confiere un efecto inhibitor sobre la agregación plaquetaria. Su acción de antiagregante plaquetario se utiliza para el tratamiento del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular isquémico.
- El ácido acetilsalicílico suprime la producción de prostaglandinas porque inactiva irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa. Por tanto, es un fármaco barato que se puede usar para el tratamiento del dolor leve, a pesar de la incidencia relativamente alta de efectos secundarios gastrointestinales.
- El ácido acetilsalicílico produce acúfenos en dosis tóxicas.

Derivados del ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno:

- El ibuprofeno posee una incidencia menor de efectos secundarios.

Derivados del ácido acético, por ejemplo, indometacina:

- La indometacina es un inhibidor muy potente y no selectivo de la ciclooxigenasa. Se trata de un fármaco muy eficaz, pero se asocia a una incidencia elevada de efectos secundarios.
- Puede causar efectos neurológicos, como mareos y confusión, así como molestias digestivas.

Derivados del oxicam, por ejemplo, piroxicam:

- Es un fármaco potente utilizado para dolencias inflamatorias crónicas, aunque solo lo deben prescribir especialistas porque presenta una incidencia relativamente alta de problemas gastrointestinales graves y reacciones cutáneas.

Fenamatos, por ejemplo, ácido mefenámico:

- El ácido mefenámico es un fármaco moderadamente potente.
- Habitualmente causa molestias digestivas y, en ocasiones, exantemas.

Para-aminofenoles, por ejemplo, paracetamol:

- No se conoce por completo el mecanismo de acción del paracetamol, aunque no se considera que sea un fármaco antiinflamatorio porque parece que no inhibe la enzima ciclooxigenasa fuera del sistema nervioso central (SNC).
- Es eficaz en el dolor, especialmente en las cefaleas, y para la fiebre, probablemente como consecuencia de su mecanismo de acción, que atrapa los radicales libres e interfiere con la producción de hidroperoxidasas, enzimas que parecen ser esenciales en la actividad de la ciclooxigenasa. En las zonas de inflamación, las células fagocitarias producen cantidades elevadas de peróxido que anulan este efecto. Parece causar cierta inhibición selectiva de la ciclooxigenasa dentro del SNC y puede reducir la producción de IL-1, lo que probablemente explique su efecto antipirético.

Inhibidores específicos de la COX-2, por ejemplo, lumiracoxib y celecoxib:

- Inhiben preferentemente la enzima inducible COX-2, limitando los efectos secundarios mediados por la COX-1 que se observan con otros AINE inespecíficos.

Los inhibidores de la COX-2 están aprobados en Reino Unido para el alivio sintomático en la artrosis y la artritis reumatoide. Están contraindicados en la enfermedad inflamatoria intestinal, la cardiopatía isquémica y las enfermedades cerebrovasculares.

Fármacos antiinflamatorios esteroideos (glucocorticoides)

Hay dos grupos principales de corticoides, los glucocorticoides y los mineralocorticoides. Los glucocorticoides (como la cortisona y el cortisol) poseen una acción antiinflamatoria potente que los hace útiles en varias enfermedades, por ejemplo, la artritis reumatoide, las enfermedades inflamatorias intestinales, el asma (v. [cap. 3](#)) y las afecciones inflamatorias de la piel.

Sus potentes efectos inhibidores generalizados de las respuestas inflamatorias son consecuencia de los efectos de los corticoides, que alteran la actividad de ciertos genes de respuesta a corticoides.

- La acción antiinflamatoria es consecuencia del descenso de la producción de mediadores de la inflamación aguda, especialmente, de los eicosanoides (v. [fig. 11.1](#)). Los corticoides impiden la formación del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana, al inducir la síntesis de un polipéptido llamado lipocortina. La lipocortina inhibe la fosfolipasa A₂, la enzima que normalmente es responsable de la movilización del ácido araquidónico desde los fosfolípidos de la membrana celular, y, por tanto, inhibe la formación consecuente, tanto de las prostaglandinas como de los leucotrienos.
- Los corticoides reducen el número y la actividad de las células inmunocompetentes circulantes, neutrófilos y macrófagos.
- Los corticoides disminuyen la actividad de los macrófagos y fibroblastos involucrados en los estadios crónicos de la inflamación, con lo que se reduce la inflamación y también la cicatrización. Los glucocorticoides se comentan con mayor detalle en el [capítulo 7](#).

Enfermedades inflamatorias

Artritis reumatoide

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

Los FARME son un grupo diverso de fármacos que se utilizan principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, una enfermedad inflamatoria crónica, progresiva y destructiva que afecta a las articulaciones (tabla 11.5).

Tabla 11.5

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)

Clase	Ejemplo
Sales de oro	Aurotiomalato sódico, auranofina
Penicilamina	Penicilamina
Antipalúdicos	Cloroquina, hidroxicloroquina
Sulfasalazina	Sulfasalazina
Inmunodepresores	Fármacos citotóxicos, metotrexato, azatioprina, ciclosporina

Se desconoce el mecanismo de acción de los FARME en general, ya que parecen tener un efecto depresor a largo plazo en la respuesta inflamatoria, además de modular, posiblemente, otros aspectos del sistema inmunitario.

Todos los FARME tienen un inicio de acción lento y la mejoría clínica no es evidente hasta 4-6 meses después de iniciar su administración. Estos fármacos mejoran los síntomas y reducen la actividad de la enfermedad. Parece que frenan el daño erosivo en las articulaciones.

Los FARME están indicados, en general, para la artritis reumatoide grave, activa y progresiva, cuando los AINE solos no son suficientes. Se utilizan con frecuencia en combinación con un AINE o con glucocorticoides en dosis bajas.

Apuntes y sugerencias



Los FARME también se utilizan para el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias crónicas graves (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis).

Metotrexato

Mecanismo de acción. Actúa como inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa. Su actividad citotóxica e inmunodepresora se debe a que es antagonista del ácido fólico.

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. Posibles discrasias sanguíneas y cirrosis hepática.

Notas terapéuticas. Tiene un inicio de acción rápido y habitualmente es el

fármaco de elección en la artritis reumatoide. Es superior a la mayoría de los demás FARME en cuanto a eficacia y tolerancia por los pacientes.

Sales de oro

Ejemplos de sales de oro son los siguientes: aurotiomalato de sodio y auranofina.

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo de acción de las sales de oro, aunque es posible que sean captadas por los macrófagos mononucleados, inhibiéndolos, o que afecten a la producción de radicales libres.

Vía de administración. El aurotiomalato de sodio se administra mediante inyección intramuscular, y la auranofina, por vía oral.

Efectos adversos. Erupción cutánea, proteinuria, ulceraciones, diarrea y depresión de la médula ósea.

Notas terapéuticas. Es necesaria la vigilancia atenta del paciente, con recuentos sanguíneos y análisis de orina. El tratamiento debe interrumpirse si aparecen efectos adversos graves.

Penicilamina

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo de acción de la penicilamina. Forma quelatos con los metales y posee efectos inmunomoduladores, suprimiendo la producción de inmunoglobulinas (Ig) y sus efectos sobre los inmunocomplejos. La penicilamina también puede disminuir la síntesis de las IL implicadas en la respuesta inmunitaria asociada a la artritis reumatoide.

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. Erupción cutánea, proteinuria, ulceraciones, molestias digestivas, fiebre, pérdida transitoria del gusto y depresión de la médula ósea.

Notas terapéuticas. Igual que para las sales de oro.

Antipalúdicos

Ejemplos de antipalúdicos son los siguientes: cloroquina e hidroxiclороquina (v. [cap. 12](#)).

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo de acción de los antipalúdicos. Interfieren con una amplia variedad de funciones leucocitarias, como la producción de IL-1 por los macrófagos, las respuestas linfoproliferativas y las respuestas citotóxicas de los linfocitos T.

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. En las dosis bajas que se recomiendan actualmente como antipalúdicos, la toxicidad es poco frecuente. El efecto adverso principal es la toxicidad en la retina.

Notas terapéuticas. Se debe vigilar la visión de las personas que reciben antipalúdicos.

Sulfasalazina

Mecanismo de acción. La sulfasalazina se degrada en el intestino en sus dos moléculas componentes, 5-aminosalicilato (5-ASA) y sulfapiridina. La estructura 5-ASA parece ser un eliminador de radicales libres y es responsable de la mayor parte de los efectos antirreumáticos de este fármaco.

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de la sulfasalazina se deben, principalmente, a la sulfapiridina y son frecuentes, pero en pocas ocasiones graves. Son los siguientes: náuseas, vómitos, cefalea y erupción cutánea. En pocas ocasiones se han descrito discrasias sanguíneas y oligospermia.

Notas terapéuticas. Se deben vigilar los recuentos sanguíneos en las personas que reciben sulfasalazina.

Nota clínica



La Sra. Arlington, secretaria de 50 años, acude a su médico de cabecera por empeoramiento de un dolor en las muñecas y los dedos de ambas manos que hace cada vez más difícil que pueda teclear. Se aprecia una tumefacción dolorosa al tacto en dichas articulaciones. Después de que el estudio radiográfico demostrase la presencia de erosiones y de que los análisis de sangre indicaran la presencia de factor reumatoide IgM positivo, se le diagnostica artritis reumatoide. Inicialmente la paciente recibe ibuprofeno a diario con omeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) para proteger el estómago. Inicialmente mejora, aunque 3 meses después vuelve con empeoramiento de los síntomas. Se establece un diagnóstico de artritis reumatoide progresiva y se prescribe un ciclo corto de prednisolona (un glucocorticoide) y el especialista en reumatología inicia un FARME, sulfasalazina.

Otros inmunodepresores

Algunos fármacos con acciones inmunodepresoras son eficaces en diversas enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide). Se encuadran en tres grupos principales:

- Fármacos que inhiben la producción o la acción de la IL-2:
 - Un ejemplo es la ciclosporina, que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, así como para inhibir el rechazo de los órganos trasplantados (v. más adelante).
- Fármacos que inhiben la expresión de los genes de las citocinas (p. ej., corticoides) (v. [cap. 7](#)).
- Fármacos que inhiben la síntesis de purinas o pirimidinas:
 - La azatioprina interfiere con la síntesis de purinas y se utiliza mucho como inmunodepresor y para controlar las enfermedades autoinmunitarias. El fármaco se metaboliza a mercaptopurina, un análogo que inhibe la síntesis de ácido

desoxirribonucleico (ADN). El principal efecto adverso es la depresión de la médula ósea. Otros efectos son náuseas, vómitos, erupciones cutáneas y hepatotoxicidad leve.

Apuntes y sugerencias



Los FARME son prescritos por especialistas. Los pacientes que toman estos fármacos deben hacerse con regularidad análisis de sangre para evaluar su función renal y hepática, y para vigilar los recuentos eritrocitarios y leucocitarios.

Inhibidores de las citocinas

Los inhibidores de las citocinas también parecen retrasar la destrucción articular causada por la artritis reumatoide. Normalmente se utilizan para la artritis reumatoide muy activa en pacientes que no responden al menos a dos FARME estándar. Las citocinas proinflamatorias más importantes son el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la IL-1. Su función proinflamatoria en enfermedades como la artritis reumatoide puede reducirse mediante inhibidores de las citocinas.

Anticuerpos monoclonales

Ejemplos de anticuerpos monoclonales son los siguientes: adalimumab, tocilizumab e infliximab.

Mecanismo de acción. Los anticuerpos monoclonales se unen al TNF- α , impidiendo su interacción con los receptores de la superficie celular y los fenómenos proinflamatorios consecuentes.

Indicaciones. Artritis reumatoide moderada o intensa, cuando la respuesta a los FARME no haya sido la adecuada.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna, infecciones graves e insuficiencia cardíaca.

Vía de administración. Inyección subcutánea.

Efectos adversos. Reactivación de tuberculosis, septicemia, trastornos gastrointestinales, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, reacciones de hipersensibilidad y trastornos sanguíneos.

Interacciones. Evita el uso simultáneo de vacunas vivas.

Notas terapéuticas. Vigile las infecciones, suspenda el tratamiento si sospecha una tuberculosis activa.

Bloqueante soluble del factor de necrosis tumoral α

Un ejemplo es el etanercept.

Mecanismo de acción. Contiene el componente de unión al ligando del receptor del TNF humano, por tanto, compite con los receptores del paciente y actúa como una esponja para eliminar la mayoría de las moléculas del TNF-

α desde las articulaciones y la sangre.

Indicaciones. Artritis reumatoide moderada o grave, cuando la respuesta a los FARME no haya sido la adecuada.

Contraindicaciones. Embarazo, lactancia materna, infecciones graves e insuficiencia cardíaca.

Vía de administración. Inyección subcutánea.

Efectos adversos. Predisposición a infecciones, reagudización de la insuficiencia cardíaca o trastornos desmielinizantes del SNC, discrasias sanguíneas.

Interacciones. Evitar el uso simultáneo de vacunas vivas.

Notas terapéuticas. Deben vigilarse las infecciones.

Apuntes y sugerencias



El sufijo «-mab» de adalimumab e infliximab indica que se trata de anticuerpos monoclonales (*monoclonal antibodies*, en inglés). El sufijo «-rcept» de etanercept es una pista útil para recordar que es el receptor soluble del TNF- α .

Gota

La gota es una enfermedad en la cual se depositan cristales de ácido úrico (urato monosódico) en los tejidos, en especial en las articulaciones, provocando una respuesta inflamatoria, que se manifiesta como una artritis aguda muy dolorosa. El ácido úrico cristaliza en los tejidos cuando las concentraciones plasmáticas de urato son altas, debido a su producción excesiva o al descenso de su excreción renal.

Existen dos estrategias de tratamiento para la gota: el tratamiento de un ataque agudo y la profilaxis frente a nuevos ataques ([tabla 11.6](#)).

Tabla 11.6

Fármacos utilizados en el tratamiento de la gota

Tratamiento del ataque agudo	Ejemplo
AINE	Indometacina
Inmunodepresores	Colchicina
Profilaxis frente a crisis recurrentes (reducción de la concentración plasmática de ácido úrico)	
Fármacos que reducen la síntesis del ácido úrico	Alopurinol
Fármacos que aumentan la excreción de ácido úrico (uricosúricos)	Sulfinpirazona y probenecid

AINE, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Tratamiento del ataque agudo

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Cuando comienza un ataque agudo de gota, se utilizan AINE por sus efectos

generales antiinflamatorios y analgésicos.

El ácido acetilsalicílico y otros salicilatos no se utilizan en la gota, ya que inhiben la excreción del ácido úrico en la orina, aumentando sus concentraciones séricas. Sin embargo, muchas veces es eficaz la indometacina.

Colchicina

Mecanismo de acción. La colchicina es útil en la artritis gotosa, al inhibir la migración de los leucocitos, por ejemplo, los neutrófilos, hacia la articulación inflamada. Este efecto se consigue gracias a la unión de la colchicina a la tubulina, el monómero proteico de los microtúbulos, lo que provoca su despolimerización. El resultado es que se inhibe la mayor parte de los movimientos del citoesqueleto y, por tanto, la motilidad celular.

La inhibición de la función microtubular implica la inhibición de la formación del huso mitótico, confiriendo a la colchicina un efecto citotóxico sobre las células en división. Este efecto es responsable también de los efectos secundarios de la colchicina.

Vía de administración. Oral y, rara vez, intravenosa.

Efectos adversos. Los efectos secundarios principales de la colchicina son los gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea, y se presentan en el 80% de los pacientes. En pocas ocasiones se producen depresión de la médula ósea e insuficiencia renal.

Notas terapéuticas. La colchicina es rápidamente eficaz. Se administra en las primeras 24 h de un ataque y después durante no más de 7 días. Las náuseas y los vómitos son efectos secundarios frecuentes.

Profilaxis frente a los ataques recurrentes

El tratamiento preventivo de la gota consiste en medidas dietéticas y en cambios en el estilo de vida, además de utilizar fármacos que reducen la concentración plasmática del ácido úrico. Estos fármacos no deben usarse durante un ataque agudo, ya que, en un primer momento, empeorarían los síntomas. La indometacina y la colchicina deben administrarse juntos durante los 3 primeros meses de tratamiento, ya que el inicio del tratamiento profiláctico puede precipitar un ataque agudo.

Fármacos que reducen la síntesis del ácido úrico

El alopurinol y el febuxostat (inhibidores de la xantina oxidasa) son ejemplos de fármacos que reducen la síntesis de ácido úrico.

Mecanismo de acción. El alopurinol inhibe la enzima xantina oxidasa, que convierte las purinas (procedentes de la degradación del ADN) en ácido úrico, reduciendo, con ello, la producción del ácido úrico.

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. Cefaleas, dispepsia, diarrea, exantema, interacciones farmacológicas y reagudización de la gota en un primer momento. En pocas ocasiones se producen reacciones de hipersensibilidad potencialmente

mortales.

Notas terapéuticas. El febuxostat está indicado en la hiperuricemia cuando se producen depósitos de urato (en forma de tofos o artritis).

Fármacos que aumentan la excreción del ácido úrico

Los uricosúricos son fármacos que aumentan la excreción del ácido úrico. Ejemplos de uricosúricos son los siguientes: sulfinpirazona y probenecid.

Mecanismo de acción. Los uricosúricos compiten con el ácido úrico para ser reabsorbidos en los túbulos proximales, impidiendo, con ello, la reabsorción del ácido úrico y provocando uricosuria.

Vía de administración. Oral.

Efectos adversos. Molestias digestivas, depósito de cristales de ácido úrico en el riñón, interferencias con la excreción de algunos fármacos y reagudización de la gota en un primer momento.

Notas terapéuticas. Los uricosúricos no deben usarse durante un ataque agudo de gota. Debe administrar AINE y colchicina juntos durante los primeros 3 meses de tratamiento, ya que el inicio del tratamiento puede precipitar un ataque agudo.

Trastornos cutáneos

Los problemas cutáneos más frecuentes son eczema, acné, psoriasis, cáncer de piel (que normalmente recibe tratamiento quirúrgico), verrugas víricas y urticaria.

Eczema (dermatitis)

El eczema es una enfermedad inflamatoria de la piel que se define por la presencia de edema intercelular en la epidermis o espongiosis. Se puede producir debido a varios factores:

- Irritantes exógenos y alérgenos de contacto.
- Infecciones.
- Atopia.
- Fármacos.
- Algunos problemas ambientales, como humedad baja y luz ultravioleta.

Los fármacos utilizados para tratar el eczema y sus objetivos se muestran en la [figura 11.2](#).

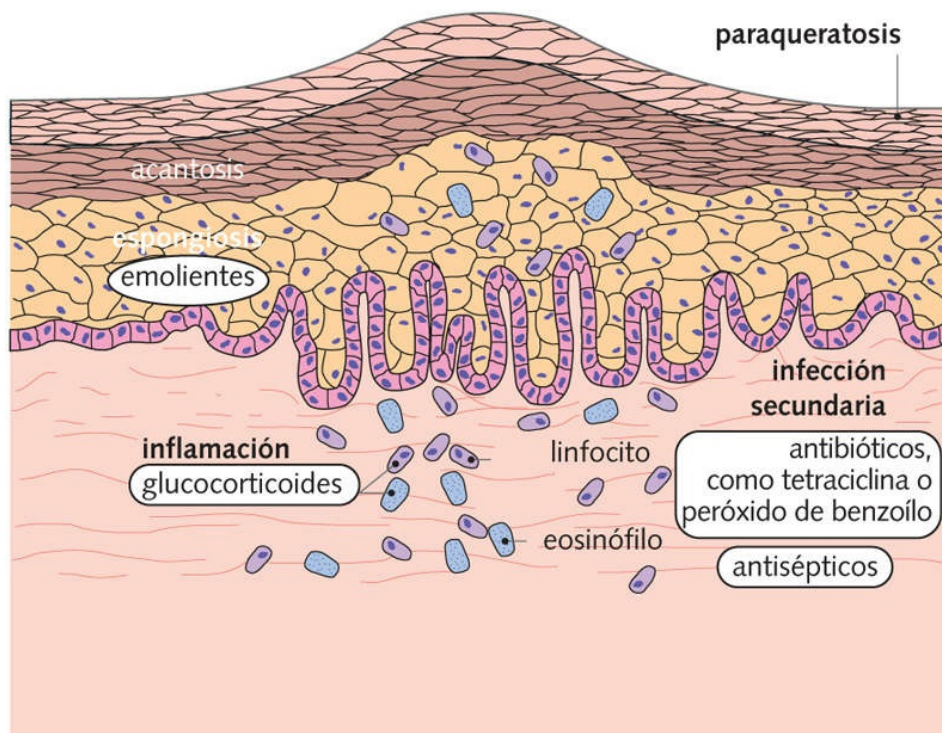


FIG. 11.2 Características del eczema y lugar de acción de los fármacos para su tratamiento. (Modificado de Page, C., Curtis, M. Walker, M, Hoffman, B. [eds], *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Acné

El acné afecta a los folículos pilosebáceos y se produce donde estos son numerosos, por ejemplo, en la cara, la espalda y el pecho. Se caracteriza por la presencia de tapones de queratina en la apertura del conducto sebáceo, lo que se conoce como comedones. Otros signos de empeoramiento del acné son los siguientes: pápulas inflamatorias, pústulas, nódulos, quistes y cicatrices.

La producción del acné se estimula por la presencia de andrógenos, motivo por el cual está relacionado con la pubertad y explica por qué se utiliza a menudo el antiandrógeno ciproterona en mujeres con acné (v. [cap. 7](#)).

Los fármacos utilizados para tratar el acné y sus objetivos se muestran en la [figura 11.3](#).

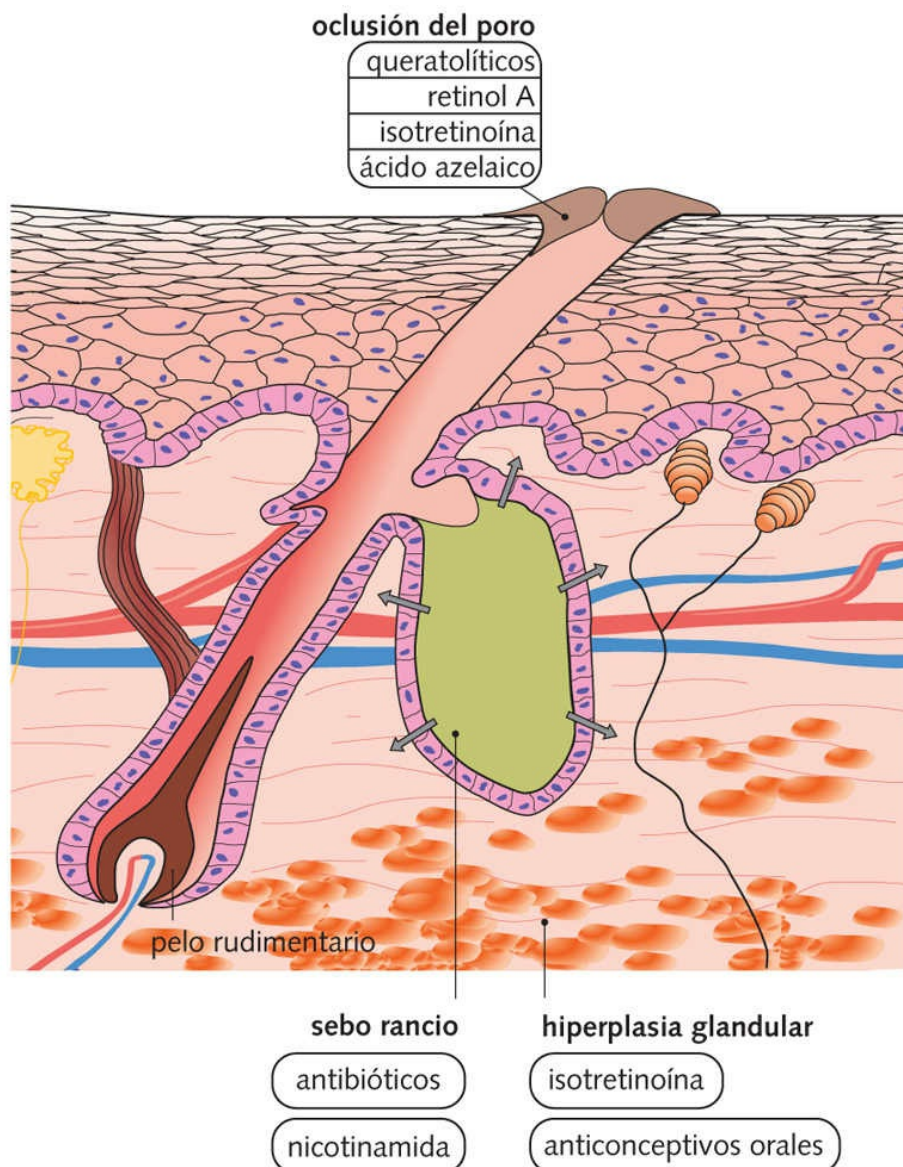


FIG. 11.3 Características del acné y lugar de acción de los fármacos para su tratamiento. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. Integrated Pharmacology, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Psoriasis

La psoriasis es un trastorno genético de la piel que se manifiesta en ciertas situaciones de estrés, infección, daño por la luz ultravioleta o traumatismo. En la psoriasis, el ciclo de renovación de la piel es mucho más rápido de lo normal. La psoriasis se caracteriza por las siguientes manifestaciones:

- Placas de piel engrosadas.
- Escamas superficiales.
- Capilares dilatados en la dermis (que pueden actuar iniciando la psoriasis o aportar la nutrición para la hiperproliferación de la piel).
- Infiltrado de células inflamatorias, especialmente linfocitos y neutrófilos, en la epidermis y la dermis, respectivamente.

Los fármacos utilizados para tratar la psoriasis y sus objetivos se muestran en la [figura 11.4](#).

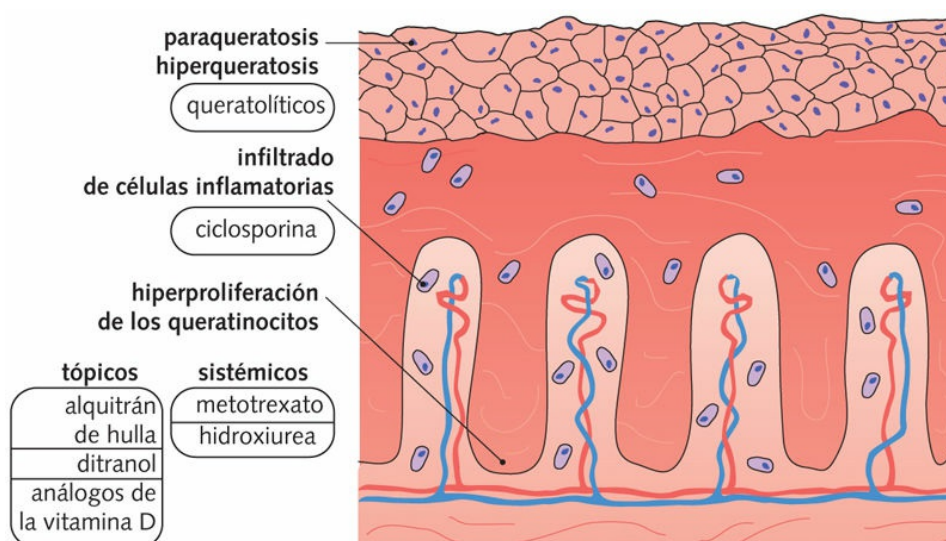


FIG. 11.4 Características de la psoriasis y lugar de acción de los fármacos para su tratamiento. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. (eds). *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

Tratamiento de los trastornos cutáneos

Fármacos de uso dermatológico

Los fármacos que se aplican sobre la piel se administran utilizando diversos vehículos, como pomadas, cremas, pastas, polvos, aerosoles, geles, lociones y tinturas. Los factores que afectan a la elección del vehículo son los siguientes:

- La solubilidad del fármaco activo.
- La capacidad del fármaco de penetrar en la piel.
- La estabilidad del complejo fármaco-vehículo.
- La capacidad del vehículo de retrasar la evaporación, siendo mayor en las pomadas y menor en las tinturas.

Emolientes

Los emolientes se utilizan para calmar e hidratar la piel. Un preparado sencillo es la crema acuosa, que a menudo es tan eficaz como los fármacos más complejos.

La mayoría de las cremas son emolientes finos, mientras que una mezcla a partes iguales de vaselina blanca y parafina líquida es un emoliente espeso. Los preparados con alcanfor, mentol y fenol tienen efectos antipruriginosos, mientras que los emolientes con zinc y titanio tienen efectos astringentes suaves (contrayentes).

Mecanismo de acción. Los emolientes hidratan la piel y reducen la pérdida transepidérmica de agua.

Vía de administración. Tópica. Se pueden añadir muchos emolientes al agua del baño.

Indicaciones. Los emolientes se utilizan para el tratamiento a largo plazo de los trastornos con descamación seca.

Contraindicaciones. Ninguna.

Efectos adversos. Algunos ingredientes, como la lanolina o los antibacterianos, pueden inducir una reacción alérgica.

Notas terapéuticas. El uso de emolientes reduce la necesidad de utilizar esteroides tópicos, limitando, por tanto, los posibles efectos secundarios. Se deben utilizar a demanda en el tratamiento del eczema y la psoriasis.

Corticoides

Ejemplos de corticoides son los siguientes: propionato de clobetasol, betametasona, butirato de clobetasol e hidrocortisona ([tabla 11.7](#)).

Tabla 11.7

Potencia de algunos esteroides tópicos (clasificación y nomenclatura en Reino Unido)

Grupo	Nombre genérico
I (muy potentes)	Propionato de clobetasol
II (potentes)	Valerato de betametasona al 0,1% Dipropionato de beclometasona 17-butirato de hidrocortisona
III (potencia moderada)	Butirato de clobetasona
IV (poco potentes)	Hidrocortisona al 1% Hidrocortisona al 2%

(Modificado de Graham-Brown et al., Mosby's Color Atlas and Text of Dermatology, 1st ed. 1998.)

Mecanismo de acción. Los corticoides suprimen los componentes de la reacción inflamatoria (v. [cap. 7](#) y [fig. 11.2](#)).

Vía de administración. Tópica, oral, intradérmica o intravenosa en la enfermedad grave.

Indicaciones. Los corticoides se utilizan para el alivio de los síntomas atribuidos a afecciones inflamatorias de la piel que no se deban a una infección, por ejemplo, se aplican por vía tópica en las áreas afectadas en los pacientes con eczema.

Contraindicaciones. Rosácea, infecciones cutáneas no tratadas.

Efectos adversos. Son más probables con el tratamiento prolongado o con dosis altas. Los efectos adversos locales consisten en diseminación o empeoramiento de una infección, adelgazamiento de la piel, alteraciones de la cicatrización de las heridas y estrías atróficas irreversibles. Los sistémicos consisten en inmunodepresión, úlcera péptica, osteoporosis, hipertensión y

cataratas.

Notas terapéuticas. La retirada de los corticoides después de su uso en dosis altas o prolongado debe ser gradual (v. [cap. 7](#)), incluso aunque se utilicen por vía tópica.

Ditranol

El ditranol es el fármaco tópico más potente para el tratamiento de la psoriasis.

Mecanismo de acción. El ditranol modifica la queratinización y tiene efecto inmunodepresor (v. [fig. 11.4](#)).

Vía de administración. Tópica.

Contraindicaciones. El ditranol no debe administrarse a personas con hipersensibilidad o psoriasis aguda y pustulosa.

Efectos adversos. Irritación cutánea local, tinción de la piel y el cabello.

Análogos de la vitamina D

El calcipotriol y el tacalcitol son derivados análogos de la vitamina D.

Los análogos de la vitamina D son queratolíticos, aunque también se usan en la deficiencia de vitamina D relacionada con la enfermedad gastrointestinal o biliar, y con la insuficiencia renal (v. [cap. 6](#)).

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero se han observado varios efectos de los análogos de la vitamina D, como los siguientes: inhibición de la proliferación de la epidermis e inducción de la diferenciación terminal de los queratinocitos (v. [fig. 11.4](#)).

Las propiedades antiinflamatorias de los análogos de la vitamina D son las siguientes: inhibición de la proliferación de los linfocitos T y de la liberación de citocinas, descenso de la capacidad de los monocitos para estimular la proliferación de los linfocitos T y para estimular la liberación de citocinas de los linfocitos T e inhibición de la acumulación de neutrófilos en la piel psoriásica.

Vía de administración. Tópica.

Indicaciones. Psoriasis.

Contraindicaciones. Los análogos de la vitamina D no deben administrarse a personas con trastornos del metabolismo del calcio. No deben usarse en la cara, ya que pueden producir irritación.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de los análogos de la vitamina D son los siguientes: irritación local y dermatitis. En dosis altas, pueden afectar a la homeostasia del calcio.

Preparados de alquitrán

El alquitrán de hulla, que contiene aproximadamente 10.000 componentes, es un queratolítico más potente que el ácido salicílico. También tiene propiedades antiinflamatorias y antipruriginosas.

Mecanismo de acción. El alquitrán de hulla modifica la queratinización, pero

se desconoce su mecanismo de acción (v. [fig. 11.4](#)).

Vía de administración. Tópica.

Indicaciones. Psoriasis y, en ocasiones, eczema.

Contraindicaciones. El alquitrán de hulla no debe administrarse a personas con psoriasis aguda o pustulosa, o en presencia de una infección. Tampoco debe usarse en la cara o en la piel con heridas o úlceras o inflamada.

Efectos adversos. Irritación de la piel y acné de tipo eruptivo, fotosensibilidad, tinción de la piel y el pelo.

Salicilatos

El ácido salicílico es queratolítico en concentraciones del 3-6%.

Mecanismo de acción. El ácido salicílico provoca la descamación, al solubilizar las proteínas de la superficie celular que mantienen la integridad de la capa córnea.

Vía de administración. Tópica.

Indicaciones. Hiperqueratosis, eczema, psoriasis (en combinación con preparados de alquitrán de hulla o ditranol), acné y erradicación de verrugas y callosidades.

Contraindicaciones. Sensibilidad al fármaco o piel con heridas o úlceras, o inflamación. No deben administrarse concentraciones altas, como las necesarias para tratar las verrugas, a personas con diabetes mellitus o vasculopatía periférica, ya que puede provocar ulceraciones.

Efectos adversos. Los efectos secundarios del ácido salicílico son los siguientes: shock anafiláctico en personas sensibles al fármaco, irritación cutánea y piel excesivamente seca, y efectos sistémicos si se utiliza a largo plazo.

Otros fármacos utilizados en las enfermedades cutáneas

Muchos otros fármacos se utilizan para el tratamiento de las enfermedades cutáneas. Algunos de los más utilizados se resumen en la [tabla 11.8](#).

Tabla 11.8

Otros fármacos utilizados en enfermedades cutáneas y sus indicaciones y mecanismos de acción

Fármaco	Indicación	Mecanismo de acción
Peróxido de benzoílo	Acné vulgar	Antibacteriano/queratolítico
Retinoides (derivados de la vitamina A)	Psoriasis/acné	Queratolítico/inhibidor celular
Psoralenos	Psoriasis	Mutación del ADN/citotóxico
Metotrexato	Psoriasis	Citotóxico
Ciclosporina	Psoriasis	Inmunodepresor
Antibacterianos, antivíricos y antimicóticos	Infecciones cutáneas/verrugas	Antimicrobiano
Antiparasitarios	Infestaciones de piel y pelo	Toxinas contra parásitos
Pomada de tacrólimus	Eczema atópico, psoriasis	Inhibidor de la calcineurina
Apremilast	Psoriasis	Inhibidor de la fosfodiesterasa

		4 y del TNF- α
Imiquimod	CBC, queratosis actínica, verrugas genitales	Modificador de la respuesta inmunitaria
5-fluorouracilo	Lesiones cutáneas benignas y malignas (p. ej., CBC Y CEC)	Inhibe la replicación del ADN

ADN, ácido desoxirribonucleico; CBC, carcinoma basocelular; CEC, carcinoma escamocelular; TNF, factor de necrosis tumoral.

(Modificado de Graham-Brown et al., Mosby's Color Atlas and Text of Dermatology, 1st ed. 1998. Con autorización de Mosby.)

El futuro

Recientemente se han desarrollado y autorizado para ser usados por especialistas inmunodepresores específicos que actúan selectivamente sobre las interleucinas (p. ej., ustekinumab, que actúa sobre la IL-12 en la psoriasis) y anticuerpos monoclonales utilizados para el tratamiento del eczema grave. Además, los especialistas pueden prescribir apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 activo por vía oral, para el tratamiento de la psoriasis grave y la artritis psoriásica. También está aumentando el uso de inmunoterapia para el tratamiento del melanoma.

Trastornos alérgicos y su tratamiento farmacológico

Las reacciones alérgicas se producen cuando el sistema inmunitario reacciona con una respuesta inadecuada a una sustancia extraña normalmente inocua.

Los trastornos alérgicos más frecuentes se deben a reacciones de hipersensibilidad inmediatas de tipo I mediadas por inmunoglobulina E (IgE), que se producen en una persona previamente sensibilizada que es reexpuesta al antígeno sensibilizante. Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas de tipo I también se conocen como trastornos atópicos.

Los pacientes con enfermedades atópicas tienen una predisposición hereditaria a desarrollar anticuerpos IgE a los alérgenos que normalmente son inocuos y no son antigénicos en personas sanas. Esos anticuerpos IgE específicos se unen a los receptores IgE de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de los mastocitos tisulares y de los basófilos sanguíneos. La formación de enlaces cruzados entre estas IgE unidas a la superficie celular y determinados antígenos (alérgenos), en caso de una exposición posterior, induce la desgranulación y liberación de mediadores como histamina, leucotrienos y prostaglandinas (fig. 11.5).

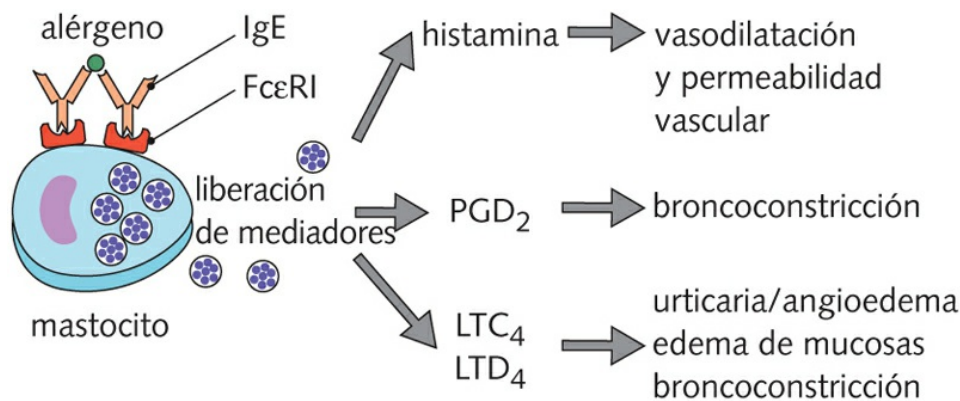


FIG. 11.5 Mecanismo de la reacción de hipersensibilidad tipo I (alérgica). *FcεRI*, receptor de IgE de la superficie celular; *LT*, leucotrieno; *PG*, prostaglandina. (Modificado de Page, C., Curtis, M., Walker, M., Hoffman, B. [eds]. *Integrated Pharmacology*, 3rd ed. Mosby, 2006.)

La liberación de agentes vasoactivos y mediadores de la inflamación produce muchos efectos locales y sistémicos, con vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, edema, hipersecreción glandular e infiltración celular inflamatoria.

Dependiendo del lugar en que se produzca esta reacción y la liberación de los mediadores, se producirán distintos tipos de trastornos (tabla 11.9).

Tabla 11.9**Hipersensibilidad de tipo I y trastornos alérgicos**

Trastorno	Lugar de la reacción	Respuesta	Alérgenos más frecuentes
Anafilaxia	Circulación	Edema, colapso circulatorio, muerte	Venenos, fármacos
Rinitis alérgica/febre del heno	Vías nasales Conjuntiva	Irritación, edema, hipersecreción mucosa	Polen, polvo
Asma	Bronquiolos	Broncoconstricción, secreción mucosa, inflamación de las vías respiratorias	Polen, polvo
Alergia alimentaria	TD	Vómitos, diarrea y urticaria (habones)	Marisco, leche, etc.
Eritema y urticaria	Piel	Vasodilatación y edema	Veneno de insectos

TD, tubo digestivo.

Tratamiento farmacológico de los trastornos alérgicos

El tratamiento más eficaz de las reacciones de hipersensibilidad es evitar el antígeno o entorno desencadenante. Cuando esto no es posible, se puede usar un tratamiento farmacológico (tabla 11.10).

Tabla 11.10**Tratamiento farmacológico de los trastornos alérgicos**

Trastorno	Fármaco utilizado	Mecanismo de acción
Anafilaxia	Epinefrina Antihistamínicos Glucocorticoides	Vasoconstricción (α_2) Broncodilatación (β_2) Antagonismo de mediadores proinflamatorios Antiinflamatorio
Rinitis alérgica/febre del heno	Antihistamínicos Estabilizadores de los mastocitos Glucocorticoides Vasokonstrictores simpaticomiméticos	Antagonismo de mediadores proinflamatorios Inhibición de la desgranulación de los mastocitos Antiinflamatorio Descongestión de la mucosa nasal
Asma	(v. cap. 3)	(v. cap. 3)
Alergias alimentarias	Antihistamínicos	Antagonismo de los mediadores proinflamatorios
Eritema y urticaria	Antihistamínicos	Antagonismo de los mediadores proinflamatorios

Nota clínica

Adam, un niño de 6 años, es trasladado con rapidez al servicio de urgencias con una presión arterial de 65/30 mmHg. Tiene una dificultad respiratoria clara con disnea y vómitos. También se aprecian labios inflamados y ampollas alrededor de la boca. Su padre informa al médico de que ha estado bien hasta que ha empezado a tomar su almuerzo, unos sándwiches de mantequilla de cacahuete. Bruscamente, ha empezado a sentirse muy mal. Los médicos actúan con rapidez y le diagnostican un shock anafiláctico. Adam recibe oxígeno y 250 µg de epinefrina por vía intramuscular. Después, le administran clorfeniramina (antihistamínico H₁) e hidrocortisona para prevenir la recaída. Se informa al niño y a su padre de la reacción alérgica y la necesidad de evitar los cacahuetes. Se enseña a Adam que debe llevar consigo jeringas precargadas con epinefrina y se le entrega una pulsera de alerta médica.

Histamina y antagonistas del receptor H₁ (antihistamínicos)

La histamina es una amina básica que se almacena en los mastocitos y en los basófilos circulantes. También se encuentra en el estómago y en el SNC. Los efectos de la histamina están mediados por tres tipos diferentes de receptores que se encuentran en las células diana ([tabla 11.11](#)).

Tabla 11.11

Efectos sobre los receptores de histamina

Receptor de histamina	Efecto
H ₁	Responsable de la mayoría de las acciones de la histamina en las reacciones de hipersensibilidad tipo I: – Dilatación capilar y venosa (que produce eritema o hipotensión sistémica) – Aumento de la permeabilidad vascular (que produce urticaria o edema) – Contracción del músculo liso (que produce contracción bronquial y gastrointestinal)
H ₂	Regulación de la secreción de ácido gástrico: – Los receptores H₂ responden a la histamina secretada desde las células de tipo enterocromafín adyacentes a las células parietales
H ₃	Participan en la neurotransmisión: – Se desconoce su función en la fisiopatología, aunque puede haber inhibición presináptica de la liberación del neurotransmisor en el SNC y en el sistema nervioso autónomo que afecta a la percepción del prurito y el dolor

Al igual que los principales mediadores químicos liberados durante una reacción alérgica, la histamina produce varios efectos, principalmente mediante la acción en los receptores H₁. Por tanto, los antagonistas H₁ (antihistamínicos) pueden ser beneficiosos en el tratamiento de los trastornos alérgicos.

Antagonistas de los receptores H₁: antihistamínicos

Hay dos tipos de antagonistas de los receptores H₁:

- De tipo «antiguo», sedantes, por ejemplo, clorfeniramina y prometazina.
- De tipo «moderno», no sedantes, por ejemplo, cetirizina y loratadina.

Mecanismo de acción. Acción antagonista sobre los receptores H_1 de histamina (v. [tabla 11.11](#)). En la periferia, su acción puede inhibir las reacciones alérgicas en las que la histamina es el principal mediador implicado.

Los antihistamínicos de tipo antiguo pueden atravesar la barrera hematoencefálica, donde sus acciones tanto específicas como inespecíficas en el SNC producen sedación y efectos antieméticos.

Indicaciones. El uso principal de los antagonistas de los receptores H_1 es en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional (fiebre del heno). También se usan para el tratamiento y prevención de las reacciones alérgicas cutáneas, como erupción cutánea urticariante, prurito y picaduras de insecto, y en el tratamiento de urgencia del shock anafiláctico.

Los antihistamínicos antiguos también se pueden usar como hipnóticos leves (v. [cap. 8](#)) y para suprimir las náuseas en la cinetosis, debido, precisamente, a sus acciones sobre el SNC.

Vía de administración. Oral, tópica y transnasal. La clorfeniramina por vía intravenosa se puede usar en la anafilaxia.

Efectos adversos. Los antihistamínicos antiguos producen sedación o cansancio bastante pronunciados, además de efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca. Los fármacos más modernos no tienen este efecto.

En raras ocasiones, algunas arritmias peligrosas se han asociado a algunos antihistamínicos H_1 (p. ej., terfenadina), especialmente cuando se usan en concentraciones plasmáticas altas o cuando se combinan con antimicóticos imidazoles o antibióticos macrólidos (v. [cap. 12](#)). Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, especialmente frente a los antagonistas del receptor H_1 aplicados por vía tópica.

Los estabilizadores de los mastocitos, los glucocorticoides antiinflamatorios y los descongestivos simpaticomiméticos se utilizan en alergias (v. [cap. 3](#)).

Inmunodepresores

La inhibición farmacológica del sistema inmunitario se utiliza en las tres áreas clínicas principales siguientes:

- Para inhibir las respuestas autoinmunes inadecuadas (p. ej., lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide), cuando el sistema inmunitario del huésped está «atacando» a sus propios tejidos.
- Para inhibir las respuestas de rechazo inmunitario del huésped ante injertos o trasplantes de órganos de donantes.
- Para inhibir las respuestas inmunitarias del donante frente a los antígenos del huésped (prevención de la enfermedad injerto contra huésped [EIH] después del trasplante de médula ósea).

Los fármacos más importantes utilizados para la inmunodepresión son los siguientes:

- Inhibidores de la calcineurina.
- Antiproliferativos.
- Glucocorticoides (v. [cap. 7](#)).

El trasplante de órganos sólidos necesita la inmunodepresión para prevenir el rechazo de órganos. Normalmente, el tratamiento de mantenimiento consiste en un corticoide combinado con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina) o un fármaco antiproliferativo (azatioprina o micofenolato mofetilo), o con ambos.

Nota clínica



El Sr. Isaac, de 40 años, ha desarrollado una insuficiencia renal terminal debido a una nefropatía diabética. Afortunadamente, recibe un trasplante renal. Después de una operación con éxito, el paciente comienza a recibir inmunodepresión con ciclosporina, micofenolato mofetilo y prednisolona para prevenir el rechazo del órgano. Cuando es dado de alta, también recibe cotrimoxazol (una mezcla de los antibacterianos sulfametoxazol y trimetoprima) y nistatina (antimicótico) como tratamiento profiláctico. Sin embargo, 2 meses más tarde tiene una infección. Se identifica un citomegalovirus (CMV) como la causa de sus síntomas, utilizando la radiografía de tórax y la detección del ADN del CMV mediante una prueba de reacción en cadena de polimerasa.

El Sr. Isaac recibe dos tipos de tratamiento:

- Reducción de la inmunodepresión (se suspende el tratamiento con micofenolato mofetilo). Es fundamental para permitir una mejor respuesta inmunitaria para eliminar el CMV. Durante este período, es importante mantener una estrecha vigilancia del injerto.
- Tratamiento antivírico específico (ganciclovir).

El Sr. Isaac responde a este tratamiento y sus síntomas se resuelven después de 6 días.

Inhibidores de la calcineurina

El fármaco principal de esta clase es la ciclosporina.

Mecanismo de acción. La ciclosporina es un péptido cíclico derivado de hongos que posee una actividad inmunodepresora potente. Presenta un efecto inhibidor selectivo sobre los linfocitos T, al inhibir la vía de transducción de la señal mediada por el receptor de linfocitos T (TCR). Parece ejercer sus acciones después de entrar en los linfocitos T e impedir la transcripción de genes específicos ([fig. 11.6](#)).

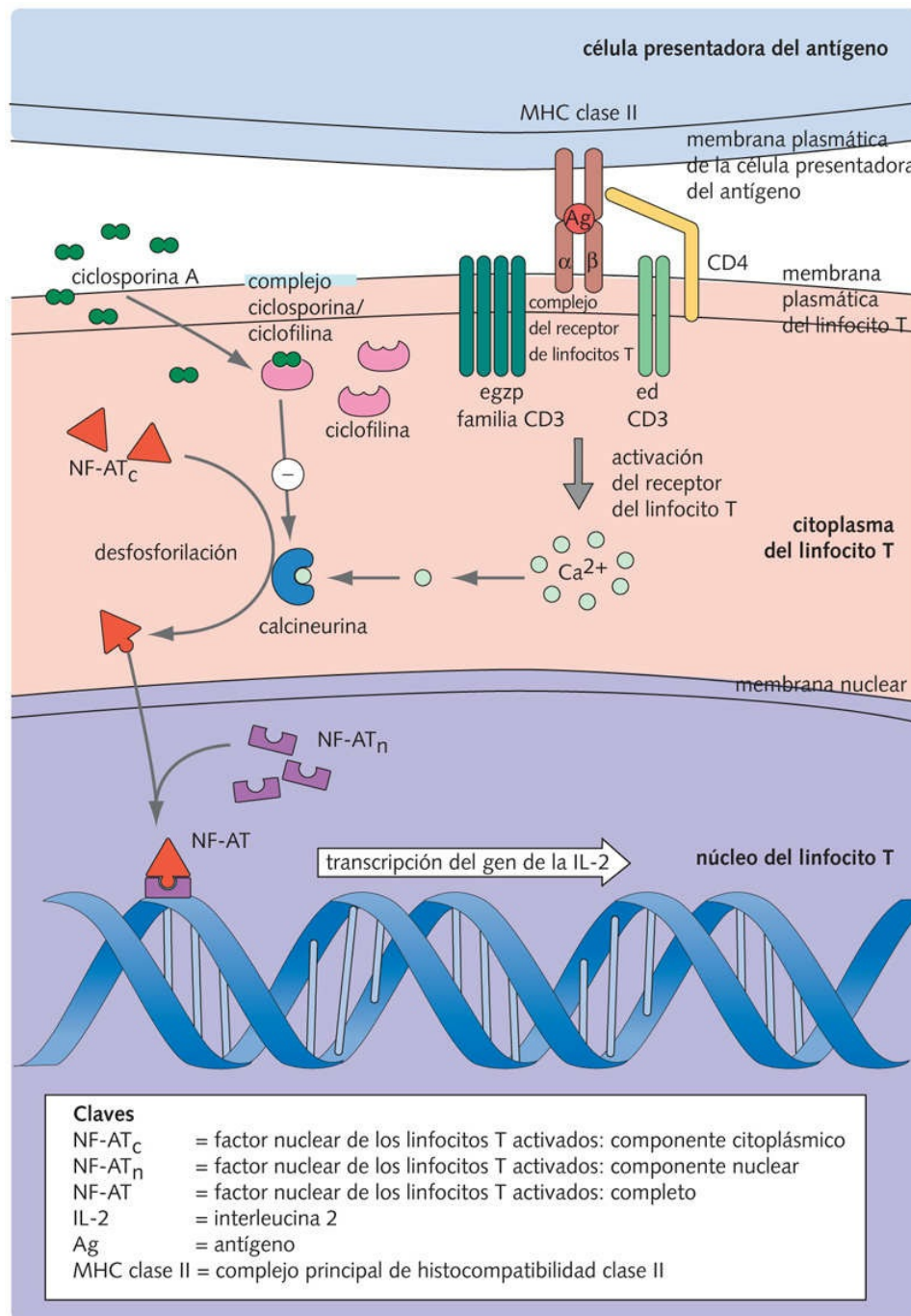


FIG. 11.6 Ciclosporina y supresión de los linfocitos T.

Después de entrar en los linfocitos T, la ciclosporina se une específicamente a su proteína de unión citoplásmica, la ciclofilina. Este complejo ciclosporina-ciclofilina se une, a continuación, a una serina/treonina fosfatasa llamada calcineurina, e inhibe su actividad fosfatasa. La calcineurina se activa normalmente cuando los iones de calcio intracelulares aumentan después de la unión del TCR al complejo principal de histocompatibilidad adecuado: complejo del antígeno. Cuando la calcineurina está activa, desfosforila el componente citoplásmico del factor nuclear de los linfocitos T activados ($NF-AT_c$) a una forma que migra hacia el núcleo e induce la transcripción de genes como el de la IL-2, que participan en la activación del linfocito T.

La inhibición de la calcineurina por el complejo ciclosporina-ciclofilina, por tanto, impide la translocación nuclear de NF-ATc y la transcripción de ciertos genes esenciales para la activación de los linfocitos T. En consecuencia, se inhibe la producción de IL-2 por los linfocitos T colaboradores, la maduración de los linfocitos T citotóxicos y la producción de algunas otras citocinas, como el interferón γ .

La acción global de la ciclosporina consiste en inhibir reversiblemente las respuestas de la inmunidad adaptativa, tanto las mediadas por células como las específicas de los anticuerpos.

Indicaciones. La ciclosporina se utiliza para la prevención del rechazo del injerto y el trasplante, y para la prevención de la EIH.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Efectos adversos. A diferencia de la mayoría de los inmunodepresores, la ciclosporina no causa mielosupresión. Sin embargo, es muy nefrotóxica en el túbulo proximal renal y casi siempre produce daños en el riñón, un efecto que puede ser reversible o permanente. La hipertensión afecta al 50% de los pacientes.

Los efectos secundarios menos graves son los siguientes: hepatotoxicidad leve, anorexia, letargo, molestias digestivas, hirsutismo e hipertrofia de las encías.

Notas terapéuticas. La ciclosporina se utiliza, a menudo, formando parte del régimen triple postrasplante, con corticoides orales y azatioprina.

Antiproliferativos

Azatioprina

Mecanismo de acción. La azatioprina es un profármaco que se convierte en el componente activo 6-mercaptopurina en el hígado. La mercaptopurina es un nucleótido purina fraudulento que altera la síntesis de ADN y posee una acción citotóxica en las células en división.

Indicaciones. La azatioprina se utiliza para la prevención del rechazo de injertos y trasplantes, y para afecciones autoinmunes cuando los corticoides solos son insuficientes.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de la azatioprina son los siguientes: supresión de la médula ósea, que puede provocar leucopenia, trombocitopenia y, en ocasiones, anemia. Esta última es, a menudo, un efecto secundario limitante de la dosis.

Puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones (a menudo, por patógenos oportunistas) y a ciertos cánceres (linfomas). Los efectos secundarios más frecuentes son los siguientes: problemas digestivos, náuseas, vómitos y diarrea. La alopecia puede ser parcial o completa, pero normalmente es reversible.

La interacción farmacológica con el alopurinol obliga a reducir la dosis de azatioprina.

Notas terapéuticas. La azatioprina se utiliza como parte del régimen triple postrasplante, junto con corticoides orales.

Micofenolato mofetilo

Mecanismo de acción. El micofenolato mofetilo se hidroliza con rapidez a ácido micofenólico, que es el metabolito activo. El ácido micofenólico es un inhibidor potente, no competitivo y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y, por tanto, inhibe la ruta crítica de proliferación de los linfocitos T y B. Es selectivo, ya que las demás células no dependen exclusivamente de esta enzima y, por tanto, pueden mantener su proliferación rápida.

Indicaciones. Profilaxis del rechazo agudo del trasplante renal, cardíaco o hepático (en combinación con ciclosporina y corticoides).

Contraindicaciones. Embarazo e hipersensibilidad al fármaco.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de micofenolato mofetilo son los siguientes: supresión de la médula ósea, que puede provocar leucopenia, trombocitopenia y, en ocasiones, anemia. Puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones (a menudo, por patógenos oportunistas) y a ciertos cánceres (linfomas). Los efectos secundarios más frecuentes son los siguientes: problemas digestivos, náuseas, vómitos y diarrea. La alopecia puede ser parcial o completa, pero normalmente es reversible.

Glucocorticoides

El uso de glucocorticoides como inmunodepresores se basa en su acción antiinflamatoria y sus efectos en el sistema inmunitario (v. [cap. 7](#)).

Resumen del capítulo

- La presencia de rubor, calor, edema y dolor a la presión indica inflamación.
- Los mediadores de la inflamación son, entre otros, histamina, bradicinina, citocinas, eicosanoides y neuropéptidos.
- Los AINE inhiben la ciclooxigenasa y, en consecuencia, la síntesis de prostaglandinas.
- Debido a la naturaleza inespecífica de los AINE, tienen efectos adversos graves y variados.
- Los FARME tienen un inicio de acción lento, aunque reducen la inflamación en las enfermedades crónicas.
- Los antagonistas del receptor H_1 se emplean para el tratamiento de las reacciones alérgicas.
- Se administra epinefrina intramuscular para contrarrestar la reacción de hipersensibilidad de tipo I que aparece en el shock anafiláctico.

- Los emolientes son el pilar del tratamiento de las enfermedades inflamatorias con sequedad cutánea.
- Los esteroides tópicos pueden causar efectos adversos sistémicos si se usan a largo plazo y se deben retirar lentamente.
- La mielodepresión es frecuente con los inmunodepresores sistémicos (p. ej., azatioprina o metotrexato).
- La colchicina y los AINE se utilizan para tratar los episodios agudos de gota y el alopurinol para prevenirlos.

Enfermedades infecciosas

Este capítulo revisa los fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones bacterianas, fúngicas, víricas y helmínticas. También se estudiarán los fármacos para la malaria, la tuberculosis y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Fármacos antibacterianos

Conceptos de quimioterapia antibacteriana

Las bacterias son microorganismos procarióticos. Algunas bacterias son patógenas para el hombre y son responsables de varias enfermedades clínicamente importantes.

El principal tratamiento de las infecciones se basa en los antibióticos. Estos fármacos antibacterianos pueden ser:

- Bacteriostáticos (es decir, inhiben el crecimiento de las bacterias, pero no las matan), o
- Bactericidas (es decir, matan las bacterias).

Obsérvese que la distinción no está bien delimitada, ya que la capacidad de un antibacteriano de inhibir o matar una bacteria depende en parte de su concentración y ambos tipos se utilizan con frecuencia. Los pacientes inmunodeprimidos a menudo necesitan fármacos bactericidas, porque su sistema inmunitario no es capaz de eliminar por completo las bacterias.

Clasificación de los antibióticos

Hay tres formas principales de clasificar los antibióticos:

- Si son bactericidas o bacteriostáticos.
- Por su lugar de acción ([tabla 12.1](#) y [fig. 12.1](#)).
- Por su estructura química.

Tabla 12.1

Lugares de acción de los fármacos citotóxicos que actúan en la división celular

Lugar de acción	Diferencias aprovechables	Fármaco antibacteriano
Pared celular de peptidoglucanos	Las paredes celulares de peptidoglucanos son una característica exclusiva de las células procariotas que no comparten las células eucariotas (como las de los mamíferos). Por tanto, los fármacos que actúan aquí son muy selectivos	Penicilinas Cefalosporinas Glucopéptidos
Membrana citoplásmica	Las bacterias poseen una membrana plasmática dentro de la pared que consta de una bicapa fosfolipídica, como en las células eucariotas. No obstante, la membrana plasmática de las bacterias no contiene esteroides, con lo que se puede aprovechar su composición química diferente	Polimixinas
Síntesis de proteínas	Las diferencias en el ribosoma bacteriano (subunidades 50S + 30S) respecto al de los mamíferos (subunidades 60S + 40S) son suficientes para que los componentes del ribosoma bacteriano sean buenas dianas farmacológicas	Aminoglucósidos Tetraciclinas Cloranfenicol Macrólidos Ácido fusídico

Ácidos nucleicos	El genoma bacteriano se encuentra en forma de una única cadena circular de ADN más plásmidos auxiliares que no están encerrados en la cubierta nuclear, al contrario que la organización de los cromosomas eucariotas dentro del núcleo. Los fármacos pueden interferir directa o indirectamente con el metabolismo, la replicación y la transcripción del ADN y el ARN microbianos	Antifolatos Quinolonas Rifampicina

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico.

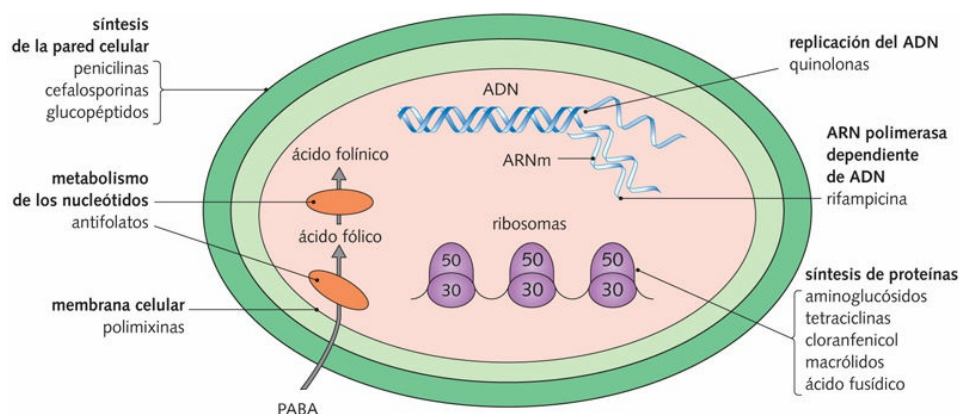


FIG. 12.1 Lugares de acción de diferentes tipos de antibióticos. ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; PABA, ácido paraaminobenzoico.

En este capítulo, los antibióticos se han descrito en función de su lugar de acción.

Resistencia a antibióticos

Cuando un antibiótico es ineficaz frente a una bacteria, se dice que esa bacteria es resistente. La resistencia a antibióticos puede ser adquirida o intrínseca.

Resistencia intrínseca

La resistencia intrínseca es una característica propia de una especie bacteriana en particular. Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* siempre ha sido resistente al tratamiento con varios antibióticos, como bencilpenicilina, vancomicina y ácido fusídico.

Resistencia adquirida

La resistencia adquirida se produce cuando una bacteria que era sensible a un antibiótico se torna resistente. Los mecanismos bioquímicos responsables de la resistencia a un antibiótico son los siguientes:

- Producción de enzimas que inactivan el fármaco.
- Alteración del lugar de unión al fármaco.
- Reducción de la captación y acumulación del fármaco.

- Desarrollo de vías metabólicas alteradas.

Los estímulos principales para el desarrollo de la resistencia adquirida son el abuso y el uso inadecuado de los antibióticos. El uso de los antibióticos ejerce una presión selectiva en las bacterias que las empuja a adquirir la resistencia para sobrevivir. La resistencia adquirida a los antibióticos puede desarrollarse en las poblaciones bacterianas de muchas formas, si bien todas ellas implican la participación de genes que codifican el mecanismo de resistencia situado en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. La adquisición de resistencias por una bacteria puede ser un proceso *de novo* mediante una mutación espontánea o mediante la transferencia desde otra bacteria.

El desarrollo de la resistencia clínica a antibióticos es un problema muy importante que impone grandes limitaciones al tratamiento médico de muchas infecciones bacterianas. El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y algunas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* son ejemplos de bacterias resistentes a múltiples fármacos.

Prescripción de antibióticos

Como la mayoría de los fármacos, muchos antibióticos tienen efectos secundarios. Cuando se prescriben antibióticos, hay muchos aspectos que determinan qué antibiótico se debe usar, por qué vía, durante cuántos días, etc. A la hora de tratar una infección, se deben considerar los siguientes aspectos:

- Identificar el microorganismo responsable o probablemente responsable de los síntomas.
- Evaluar la gravedad de la enfermedad.
- Tratamiento antibiótico previo.
- Respuesta adversa o alérgica previa a los antibióticos.
- Otros medicamentos que reciba el paciente y sus posibles interacciones.
- Consideraciones médicas del caso.

Apuntes y sugerencias



Intenta obtener siempre una muestra (p. ej., sangre, orina o esputo) para cultivo antes de iniciar la administración de antibióticos, a menos que el retraso de los antibióticos ponga en peligro la vida del paciente.

Fármacos antibacterianos que inhiben la síntesis de la pared celular

Penicilinas

Ejemplos de penicilinas son los siguientes: bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, amoxicilina y ampicilina.

Hay combinaciones que ayudan a minimizar la resistencia, como una combinación de amoxicilina y ácido clavulánico o una de piperacilina y tazobactam.

Mecanismo de acción. Las penicilinas son bactericidas. Estructuralmente, poseen un anillo tiazolidínico conectado a un anillo β -lactámico cuya cadena lateral determina las propiedades farmacológicas exclusivas de las diversas penicilinas.

Las penicilinas se unen a las proteínas de unión existentes en los microorganismos sensibles. Esta interacción inhibe la formación de enlaces cruzados peptídicos dentro de la pared celular microbiana y provoca la activación indirecta de enzimas autolíticas. El resultado combinado es la lisis (v. [fig. 12.1](#)).

Espectro de actividad. Las penicilinas muestran una diversidad considerable en su espectro de actividad ([tabla 12.2](#)).

Tabla 12.2

Fármacos de elección y alternativas frente a algunas bacterias patógenas comunes

Bacterias	Fármaco(s) de elección	Alternativas	Comentarios
Género <i>Streptococcus</i>	Penicilina	Cefalosporinas de primera generación Eritromicina Clindamicina Vancomicina	Algunas cepas son resistentes a penicilina, en especial algunas de <i>S. pneumoniae</i> La eritromicina solo se usa en infecciones leves La vancomicina solo se usa en infecciones graves
Género <i>Enterococcus</i>	Penicilina o ampicilina más gentamicina	Vancomicina más gentamicina	Hay algunas cepas en las que la estreptomidina tiene acción sinérgica, pero no la gentamicina Algunas cepas son resistentes a la sinergia con los aminoglucósidos
Género <i>Staphylococcus</i>	Penicilinas antiestafilocócicas, como fludoxadilina	Cefalosporinas de primera generación Vancomicina	Se necesita vancomicina en caso de cepas resistentes a meticilina La rifampicina se utiliza en ocasiones para erradicar el estafilococo en los portadores nasales
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina	Cloranfenicol Cefalosporinas de tercera generación	Algunas cepas aisladas son resistentes a la penicilina
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefixima	Ciprofloxacino Cefalosporinas de tercera generación	Algunas cepas son resistentes a fluoroquinolonas (especialmente en Asia)
<i>Bordetella pertussis</i>	Eritromicina	Trimetoprima con sulfametoxazol	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Aminopenicilina (ampicilina, amoxicilina)	Cefuroxima Cefalosporinas de tercera generación Cloranfenicol	Aproximadamente el 30% son resistentes a aminopenicilinas, que no deben usarse empíricamente en infecciones graves hasta que se tengan los resultados del antibiograma La rifampicina se utiliza para erradicar el estado de portador nasal
Enterobacterias en	Trimetoprima con	Ciprofloxacino	Los β -lactámicos son menos

orina	sulfametoxazol	Gentamicina Nitrofurantoína	eficaces que trimetoprima con sulfametoxazol o fluoroquinolonas para el tratamiento de la infección de vías urinarias
Enterobacterias en el líquido cefalorraquídeo	Cefalosporinas de tercera generación	Trimetoprima con sulfametoxazol	Solo en neonatos, los aminoglucósidos son equivalentes a las cefalosporinas de tercera generación La experiencia con trimetoprima con sulfametoxazol en la meningitis es limitada
Enterobacterias en otras localizaciones (sangre, pulmones, etc.)	Gentamicina Cefalosporina de tercera generación Ciprofloxacino	Trimetoprima con sulfametoxazol	A veces se usa un régimen con dos fármacos en caso de infección grave La monoterapia con una cefalosporina de tercera generación debe evitarse si el patógeno es <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>Serratia marcescens</i> o <i>Citrobacter freundii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Penicilina antipseudomónica más aminoglucósido	Ceftazidima Ciprofloxacino	Se recomienda un régimen de dos fármacos, excepto en la infección de vías urinarias
<i>Bacteroides fragilis</i>	Metronidazol o clindamicina	Imipenem Penicilina con inhibidores de la β -lactamasa	<i>B. fragilis</i> suele estar implicado en las infecciones polimicrobianas; por tanto, a menudo se necesita otro antibiótico activo frente a Enterobacteriaceae
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrólidos, como eritromicina	Tetraciclina	Aunque las tetraciclinas son tan eficaces como los macrólidos, se recomienda usar estos últimos por su mejor actividad frente a <i>Streptococcus pneumoniae</i> , que puede simular esta infección
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Tetraciclina	Azitromicina Eritromicina	La azitromicina es el único tratamiento eficaz a dosis única La eritromicina se usa en el embarazo
Género <i>Rickettsia</i>	Tetraciclina	Cloranfenicol	

<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina más gentamicina	Vancomicina más gentamicina	
Género <i>Legionella</i>	Eritromicina	Tetraciclina	La rifampicina se usa en ocasiones como segundo fármaco en los casos graves
<i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol	Vancomicina (oral)	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazida más rifampicina más pirazinamida más etambutol	Estreptomicina Fluoroquinolonas Cicloserina Claritromicina Capreomicina	Se recomienda vigilar directamente el cumplimiento del tratamiento La isoniazida se utiliza sola para el tratamiento preventivo
<i>Mycobacterium leprae</i>	Dapsona más rifampicina ± clofazimina	Claritromicina	La talidomida es útil en el eritema nudoso leproso

La bencilpenicilina es activa frente a cocos grampositivos y gramnegativos y frente a muchos microorganismos anaerobios. En la actualidad, muchos estafilococos son resistentes a la bencilpenicilina. La flucloxacilina se utiliza frente a los estafilococos resistentes a penicilina, ya que no se inactiva por sus β -lactamasas. La fenoximetilpenicilina es parecida a la bencilpenicilina, pero menos activa. La amoxicilina y la ampicilina son penicilinas de amplio espectro. Las penicilinas son útiles para tratar infecciones pulmonares y cutáneas. La sepsis neutropénica a menudo se trata con piperacilina y tazobactam.

Vía de administración. La bencilpenicilina debe administrarse por vía parenteral, ya que se inactiva cuando se administra por vía oral. Fenoximetilpenicilina, flucloxacilina, amoxicilina y ampicilina son activas cuando se administran por vía oral.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad conocida a penicilinas o cefalosporinas.

Efectos adversos. En general, se trata de antibióticos muy específicos y seguros. Las reacciones de hipersensibilidad son el efecto adverso más importante y consisten en erupción cutánea (frecuente) y anafilaxia (poco frecuente). La neurotoxicidad se presenta cuando las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo son excesivamente altas. La diarrea es frecuente, debido a la alteración que sufre la flora normal del colon.

Notas terapéuticas. La resistencia a las penicilinas se debe, a menudo, a la producción de β -lactamasas por algunos microorganismos, que hidrolizan el anillo β -lactámico. Este gen de resistencia está situado en un plásmido y es transferible. La flucloxacilina es resistente a las β -lactamasas.

Nota clínica



Un paciente de 55 años acude al hospital para actualizar su marcapasos. La cirugía discurre sin incidentes y es totalmente satisfactoria. En la revisión

posterior se observa que la herida exuda y la piel que rodea la incisión está roja y tumefacta y es dolorosa al tacto. Se obtiene un frotis del pus y se envía a microbiología para cultivo, iniciándose la administración intravenosa de flucloxacilina y cefuroxima. Los días siguientes se detecta una temperatura de 37,8 °C y el paciente refiere malestar general y letargo. La herida sigue supurando y su aspecto no mejora. Se sospecha un SARM y se inicia la administración de vancomicina por vía intravenosa.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas forman un grupo numeroso de fármacos. Hay tres subgrupos principales:

- De primera generación, por ejemplo, cefadroxilo (oral) y cefradina (parenteral).
- De segunda generación, por ejemplo, cefuroxima (oral) y cefamandol (parenteral).
- De tercera generación, por ejemplo, cefixima (oral) y cefotaxima (parenteral).

Mecanismo de acción. Las cefalosporinas son bactericidas. Se trata de antibióticos que contienen anillos β -lactámicos e inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana de forma similar a las penicilinas. Estructuralmente, las cefalosporinas poseen un anillo dihidrotiazínico conectado al anillo β -lactámico, que las hace más resistentes que las penicilinas a la hidrólisis por β -lactamasas.

Espectro de actividad. Las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro consideradas de segunda línea para muchas infecciones (v. [tabla 12.2](#)), incluyendo la meningitis.

Vía de administración. Oral e intravenosa e intramuscular. Consulte el *British National Formulary (BNF)*.

Contraindicaciones. Hipersensibilidad conocida a cefalosporinas o penicilinas.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de las cefalosporinas son los siguientes: reacciones de hipersensibilidad, que son parecidas a las de las penicilinas, con reacción cruzada con ellas. La diarrea es frecuente, debido a la alteración de la flora normal del colon. También pueden producir náuseas y vómitos.

Notas terapéuticas. Las cefalosporinas se pueden inactivar por la enzima β -lactamasa, si bien los fármacos de última generación son más resistentes a la hidrólisis.

Glucopeptidos

La vancomicina y la teicoplanina son los glucopeptidos clásicos.

Mecanismo de acción. Los glucopeptidos son bactericidas. Inhiben la síntesis

de peptidoglucanos, con posibles efectos sobre la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) (v. [fig. 12.1](#)).

Espectro de actividad. La vancomicina es activa solo frente a bacterias grampositivas aerobias y anaerobias. Los glucopéptidos se reservan para infecciones estafilocócicas resistentes y para *Clostridium difficile* en colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos (v. [tabla 12.2](#)).

Vía de administración. Los glucopéptidos se administran normalmente por vía intravenosa, ya que no se absorben bien por vía oral. La administración oral se reserva para cuando se necesita un efecto local en el tubo digestivo, por ejemplo, en la colitis.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de los glucopéptidos son los siguientes: ototoxicidad y nefrotoxicidad en concentraciones plasmáticas altas, y fiebre, erupción cutánea («síndrome del hombre rojo») y flebitis local en el lugar de la infección.

Notas terapéuticas. La resistencia adquirida a vancomicina es poco frecuente, pero los informes de casos de enterococos resistentes a vancomicina son cada vez más frecuentes.

Monobactames y carbapenemes

El aztreonam es un antibiótico monobactámico que causa raramente reacciones de hipersensibilidad en pacientes sensibles a penicilina. Los carbapenemes tienen el espectro de actividad más amplio de todos los β -lactámicos, y son los siguientes: ertapenem, imipenem (que se utiliza con cilastatina para incrementar la duración de acción) y meropenem. Ambos grupos contienen anillos β -lactámicos, gracias a los cuales son resistentes a muchas β -lactamasas. Para las indicaciones, espectro de actividad y efectos adversos, consulte el *BNF*.

Fármacos antibacterianos que inhiben los ácidos nucleicos bacterianos

Fármacos antibacterianos que inhiben los ácidos nucleicos bacterianos (v. [fig. 12.1](#)):

- Los antifolatos, que afectan al metabolismo del ácido desoxirribonucleico (ADN).
- Las quinolonas, que afectan a la replicación y enrollamiento del ADN.
- La rifampicina, que afecta a la transcripción (v. más adelante).

Antifolatos

Ejemplos de antifolatos son los siguientes: sulfamidas (p. ej., sulfadiazina) y trimetoprima.

Mecanismo de acción. El folato es un cofactor esencial para la síntesis de las

purinas y, por tanto, del ADN. A diferencia de los mamíferos, las bacterias deben sintetizar su propio folato a partir del ácido paraaminobenzoico (v. [fig. 12.1](#)). Esta vía se puede inhibir en dos puntos: las sulfamidas inhiben la dihidrofolato sintetasa, mientras que la trimetoprima inhibe la dihidrofolato reductasa, aunque ambas son bacteriostáticas.

Espectro de actividad. Las sulfamidas se utilizan para infecciones simples de vías urinarias (IVU), mientras que la trimetoprima y el cotrimoxazol (trimetoprima con sulfametoxazol) se utilizan para IVU y para infecciones de vías respiratorias (v. [tabla 12.2](#)).

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Contraindicaciones. Mujeres gestantes, ya que existe un riesgo teórico de teratogénesis con los antifolatos. Recién nacidos, ya que el desplazamiento de la bilirrubina puede dañar el cerebro del recién nacido (*kernicterus*: ictericia nuclear).

Efectos adversos. Náuseas, vómitos y reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, erupción cutánea, fiebre y síndrome de Stevens-Johnson. Las sulfamidas son relativamente insolubles y pueden provocar cristaluria, mientras que la trimetoprima puede causar mielodipresión o agranulocitosis.

Notas terapéuticas. Los antifolatos se utilizan, a menudo, en preparados combinados, ya que poseen efectos sinérgicos. La resistencia es frecuente y se debe a la producción de enzimas, que tienen una menor afinidad por los fármacos. La resistencia puede ser adquirida mediante plásmidos en las bacterias gramnegativas.

Quinolonas

El ciprofloxacino y el levofloxacino son quinolonas.

Mecanismo de acción. Las quinolonas son bactericidas. Actúan inhibiendo la ADN girasa en procariotas. Esta enzima es la responsable del enrollamiento del ADN en superhélices y es esencial para la replicación y reparación de este ácido nucleico (v. [fig. 12.1](#)).

Espectro de actividad. El ciprofloxacino posee un amplio espectro de actividad, pero es más activo frente a microorganismos gramnegativos (v. [tabla 12.2](#)). Las quinolonas se suelen utilizar para la pielonefritis y las infecciones respiratorias atípicas (p. ej., *Pseudomonas*, *Legionella* y *Mycoplasma*).

Vía de administración. Oral e intravenosa. El ciprofloxacino se absorbe tan bien por vía oral que la vía intravenosa se utiliza en pocas ocasiones, salvo que el paciente no pueda tolerar la medicación oral.

Contraindicaciones. Las quinolonas no deben administrarse con teofilina, ya que se puede precipitar la intoxicación por esta última.

Efectos adversos. Molestias digestivas. En pocas ocasiones se presentan hipersensibilidad y trastornos del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., alucinaciones). Las quinolonas también pueden dañar los tendones e incrementar el riesgo de infección por *C. difficile*.

Fármacos antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas

Los fármacos antibacterianos que inhiben la síntesis de proteínas son los siguientes:

- Aminoglucósidos.
- Tetraciclinas.
- Cloranfenicol.
- Macrólidos.
- Lincosamidas.
- Ácido fusídico.

El lugar de acción de estos fármacos se resume en la [figura 12.2](#).

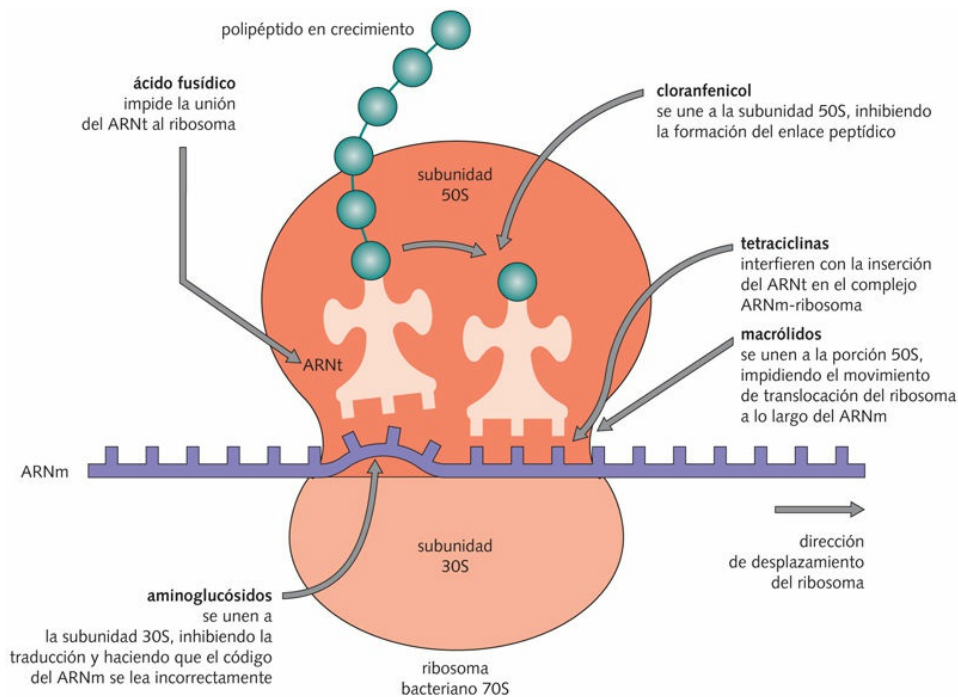


FIG. 12.2 Lugar de acción de los antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. *ARNm*, ácido ribonucleico mensajero; *ARNt*, ácido ribonucleico de transferencia.

Aminoglucósidos

Ejemplos de aminoglucósidos son los siguientes: gentamicina, estreptomicina y amikacina.

Mecanismo de acción. Los aminoglucósidos son bactericidas. Se unen irreversiblemente a la porción 30S del ribosoma bacteriano, con lo que se inhibe la traducción del ARN mensajero (ARNm) a proteínas y se provocan errores de lectura más frecuentes en el código genético de las procariontes (v.

fig. 12.2).

Espectro de actividad. Los aminoglucósidos tienen un amplio espectro de actividad, pero con una actividad baja frente a anaerobios, gramnegativos, estreptococos y neumococos (v. [tabla 12.2](#)). La estreptomycinina se utiliza frente a *M. tuberculosis*, mientras que la gentamicina se utiliza para tratar la endocarditis bacteriana.

Vía de administración. Solo parenteral.

Contraindicaciones. Se puede provocar un bloqueo neuromuscular agudo si se utiliza un aminoglucósido en combinación con un anestésico u otros bloqueantes neuromusculares.

Efectos adversos. Ototoxicidad relacionada con la dosis y nefrotoxicidad con concentraciones plasmáticas altas.

Notas terapéuticas. La resistencia a aminoglucósidos está en aumento y se debe, principalmente, a los genes transmitidos por plásmidos que codifican enzimas degradantes.

Tetraciclinas

Ejemplos de tetraciclinas son los siguientes: tetraciclina, minociclina y doxiciclina.

Mecanismo de acción. Las tetraciclinas son bacteriostáticas. Actúan mediante la captación selectiva por las células bacterianas como consecuencia de los sistemas de transporte activo bacterianos que no poseen las células de mamíferos. Las tetraciclinas se unen, a continuación, reversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, interfiriendo con la unión del ARN de transferencia (ARNt) al complejo del ribosoma con ARNm (v. [fig. 12.2](#)).

Espectro de actividad. Las tetraciclinas tienen una actividad de amplio espectro frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, así como frente a patógenos intracelulares (v. [tabla 12.2](#)). Habitualmente se utilizan en infecciones torácicas atípicas, acné y profilaxis de la malaria.

Vía de administración. Oral e intravenosa. La absorción oral es incompleta y disminuye en presencia de calcio (p. ej., leche) y sales de magnesio o aluminio (p. ej., antiácidos).

Contraindicaciones. Las tetraciclinas no deben administrarse a niños o mujeres gestantes.

Efectos adversos. Las molestias digestivas (especialmente reflujo) son frecuentes después de la administración oral. En niños, las tetraciclinas frenan el crecimiento óseo y producen cambios de coloración permanentes en los dientes.

Notas terapéuticas. En la mayoría de los casos, la resistencia se debe a la disminución de la captación del fármaco y se transmite por plásmidos.

Cloranfenicol

Mecanismo de acción. El cloranfenicol es tanto bactericida como bacteriostático, dependiendo de la especie bacteriana. Se une reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, con lo que inhibe la formación de enlaces

peptídicos (v. [fig. 12.2](#)).

Espectro de actividad. El cloranfenicol tiene un espectro amplio de actividad frente a muchos cocos grampositivos y microorganismos gramnegativos (v. [tabla 12.2](#)). A pesar de su toxicidad, se utiliza para el tratamiento de la fiebre tifoidea en los países en desarrollo, en los que el microorganismo responsable es sensible. Los colirios de cloranfenicol se utilizan frecuentemente en la conjuntivitis bacteriana.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Contraindicaciones. El cloranfenicol no debe administrarse a mujeres gestantes o recién nacidos.

Efectos adversos. Mielodepresión, anemia reversible. Pueden presentarse neutropenia y trombocitopenia durante su administración crónica. La anemia mortal es poco frecuente.

Los recién nacidos no pueden metabolizar el cloranfenicol y pueden desarrollar el «síndrome del bebé gris», que consiste en palidez, distensión abdominal, vómitos y colapso.

Notas terapéuticas. La resistencia al cloranfenicol se debe a un gen transmitido por plásmidos que codifica una enzima que inactiva el fármaco mediante acetilación. Es necesario vigilar el hemograma.

Macrólidos

La eritromicina, la claritromicina y la azitromicina son ejemplos de macrólidos.

Mecanismo de acción. Los macrólidos son bacteriostáticos o bactericidas. Se unen reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, impidiendo el movimiento de translocación en el ribosoma a lo largo del ARNm (v. [tabla 12.2](#)).

Espectro de actividad. La eritromicina es eficaz frente a la mayoría de las bacterias grampositivas y espiroquetas. La claritromicina es activa frente a *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium cellulare* y *Helicobacter pylori*.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de la eritromicina son los siguientes: molestias digestivas, que son frecuentes después de la administración oral. Después de la administración crónica, se puede producir daño hepático e ictericia.

Notas terapéuticas. La resistencia a la eritromicina es consecuencia de una mutación en el lugar de unión de la subunidad 50S. La eritromicina posee un espectro de actividad parecido al de la penicilina y es una alternativa eficaz en pacientes sensibles a penicilina. La azitromicina se puede administrar como una dosis única para infecciones no complicadas por clamidias del aparato genital y se ha visto que reduce las agudizaciones del asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Apuntes y sugerencias



Los macrólidos son inhibidores de las enzimas del citocromo P450. Se debe tener cuidado si se prescriben juntamente con warfarina o estatinas.

Ácido fusídico

Mecanismo de acción. El ácido fusídico es un esteroide que impide la unión del ARNt al ribosoma (v. [fig. 12.2](#)).

Espectro de actividad. El ácido fusídico posee un espectro de actividad reducido; en particular, es activo frente a bacterias grampositivas (v. [tabla 12.2](#)). Tiene su máxima utilidad en las infecciones cutáneas estafilocócicas.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Efectos adversos. Molestias digestivas. Pueden presentarse erupciones cutáneas e ictericia.

Notas terapéuticas. La resistencia al ácido fusídico puede producirse por mutación o por mecanismos transmitidos por plásmidos.

Lincosamidas

La clindamicina es una lincosamida.

Mecanismo de acción. Similar al de los macrólidos.

Espectro de actividad. La clindamicina es activa frente a los cocos grampositivos, como estafilococos resistentes a penicilina y muchos anaerobios.

Vía de administración. Oral y parenteral.

Efectos adversos. Colitis asociada a antibióticos (colitis pseudomembranosa); el riesgo es mayor que con otros antibióticos.

Notas terapéuticas. La clindamicina se utiliza para infecciones estafilocócicas articulares y óseas.

Otros fármacos antibacterianos

Otros fármacos antibacterianos son los siguientes:

- Metronidazol.
- Nitrofurantoína.
- Bacitracina.
- Polimixinas.

Metronidazol y tinidazol

Mecanismo de acción. El metronidazol es bactericida. Se metaboliza a un producto intermedio que inhibe la síntesis bacteriana de ADN y degrada el ADN existente. Su selectividad se debe a que en las células de los mamíferos

no se produce el metabolismo tóxico intermedio.

Espectro de actividad. El metronidazol es un antiprotozoario y posee actividad antibacteriana frente a bacterias anaerobias (v. [tabla 12.2](#)). El metronidazol es particularmente útil en el tratamiento de la sepsis intraabdominal y las infecciones por *C. difficile* y giardia, así como en la neumonía por aspiración.

Vía de administración. Oral, rectal, intravenosa y tópica.

Contraindicaciones. El metronidazol no debe administrarse a mujeres gestantes.

Efectos adversos. Cefalea leve y molestias digestivas. Con alcohol se producen reacciones adversas medicamentosas.

Notas terapéuticas. La resistencia adquirida al metronidazol es poco frecuente. El tinidazol es parecido al metronidazol, pero su duración de acción es más prolongada.

Nitrofurantoína

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo de acción de la nitrofurantoína, aunque posiblemente interfiera con el metabolismo del ADN bacteriano mediante la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

Espectro de actividad. La nitrofurantoína es activa frente a bacterias grampositivas y *Escherichia coli* (v. [tabla 12.2](#)), por lo que es útil en el tratamiento de las IVU.

Vía de administración. Oral; se consiguen concentraciones terapéuticas altas en la orina.

Contraindicaciones. Tercer trimestre del embarazo, por riesgo de hemólisis neonatal.

Efectos adversos. Molestias digestivas. Insuficiencia renal, fibrosis pulmonar (con uso crónico).

Notas terapéuticas. En pocas ocasiones pueden producirse resistencias cromosómicas a la nitrofurantoína.

Polimixinas

La colistina es un ejemplo de polimixina, aunque esta clase de antibacterianos se prescribe poco, debido a su toxicidad. Sin embargo, la colistina es a veces el último antibiótico disponible en pacientes con multirresistencia, porque la resistencia a la colistina es poco habitual.

Mecanismo de acción. Las polimixinas son bactericidas. Son péptidos que interactúan con los fosfolípidos de la membrana plasmática exterior de las bacterias gramnegativas, alterando su estructura. Esta alteración destruye la barrera osmótica de la bacteria, provocando su lisis (v. [fig. 12.1](#)).

Espectro de actividad. Las polimixinas son activas solo frente a bacterias gramnegativas, incluida *Pseudomonas aeruginosa* (v. [tabla 12.2](#)).

Vía de administración. Intravenosa, intramuscular e inhalatoria. La vía oral se utiliza para esterilizar el intestino en pacientes neutropénicos.

Efectos adversos. Parestesias periorales y periféricas, vértigo, nefrotoxicidad

y neurotoxicidad.

Notas terapéuticas. La resistencia a las polimixinas es poco frecuente.

Fármacos antimicobacterianos

Las micobacterias son bacilos intracelulares de crecimiento lento que causan tuberculosis (*M. tuberculosis*) y lepra (*Mycobacterium leprae*) en el ser humano.

Las micobacterias difieren en su estructura y actividad respecto a las bacterias grampositivas y gramnegativas, y se tratan con fármacos diferentes.

Tratamiento antituberculoso

Los fármacos de elección utilizados en el tratamiento de la tuberculosis son:

- Isoniazida: inhibe la producción de ácido micólico, un componente de la pared celular exclusivo de las micobacterias, y es bactericida frente a los microorganismos en crecimiento. Cuando se toma por vía oral, penetra bien en las lesiones tuberculosas. Los efectos adversos se presentan en el 5% de los pacientes y son los siguientes: neuropatía periférica, hepatotoxicidad, agranulocitosis y fenómenos autoinmunitarios. Se administra piridoxina (vitamina B₆) para reducir el riesgo de neuritis periférica asociada a la isoniazida.
- Rifampicina: inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN, con efecto bactericida. Es un fármaco potente, activo por vía oral. Los efectos adversos son infrecuentes, pero pueden ser graves, como la hepatotoxicidad y los «síndromes tóxicos». La coloración naranja de la orina es un efecto secundario frecuente. Hay muchas interacciones medicamentosas porque la rifampicina inhibe el citocromo P450 y por ello la resistencia puede desarrollarse con rapidez.
- Etambutol: es bacteriostático. Se desconoce su mecanismo de acción, que está relacionado con alteraciones de la síntesis de la pared celular micobacteriana. El etambutol se administra por vía oral. Los efectos adversos son poco frecuentes, pero puede producirse una neuritis óptica reversible. A menudo se desarrollan resistencias.
- Pirazinamida: se desconoce su mecanismo de acción, pero puede estar relacionado con el metabolismo del fármaco dentro de *M. tuberculosis* para producir un producto tóxico, el ácido pirazinoico, que actuaría como bacteriostático con el pH bajo del fagolisosoma. Es activo por vía oral. Los efectos adversos son hepatotoxicidad y elevación de las concentraciones plasmáticas de urato, por lo que puede provocar gota. Las resistencias se pueden desarrollar con rapidez.

Los fármacos de segunda línea utilizados para las infecciones tuberculosas, cuando se han retirado los de primera línea por resistencias o efectos

adversos, son los siguientes:

- Capreomicina: es un péptido que se administra por vía intramuscular. Puede causar ototoxicidad y daños renales.
- Cicloserina: es un fármaco de amplio espectro que inhibe la síntesis de peptidoglucanos. Este fármaco se administra por vía oral y puede causar toxicidad en el SNC.
- Macrólidos nuevos, por ejemplo, azitromicina y claritromicina.
- Quinolonas, por ejemplo, ciprofloxacino.

Para reducir la aparición de microorganismos resistentes se utiliza un tratamiento farmacológico complejo, consistente en las siguientes fases:

- Una fase inicial, diseñada para reducir la población bacteriana tan rápidamente como sea posible y prevenir la aparición de resistencias. Esta fase dura unos 2 meses y consiste en tres fármacos: isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Si hubiera resistencia a isoniazida, se añade etambutol (p. ej., en pacientes que han recibido tratamiento con anterioridad para la tuberculosis o en pacientes inmunodeprimidos).
- Fase de continuación, de 4 meses, que contiene dos fármacos: isoniazida y rifampicina. En pacientes con meningitis o afectación ósea o articular, puede ser necesario utilizar regímenes más prolongados.

Tratamiento de la lepra

- La lepra tuberculoide se trata con dapsona y rifampicina durante 6 meses.
- La lepra lepromatosa se trata con dapsona, rifampicina y clofazimina durante un período de hasta 2 años.

La dapsona se parece químicamente a las sulfamidas y puede inhibir la síntesis de folatos de una forma parecida. Es activa por vía oral. Los efectos adversos son numerosos, y mortales en algunos casos. Consulte el *BNF*.

La clofazimina es un colorante químicamente complejo que se acumula en los macrófagos, actuando, posiblemente, en el ADN micobacteriano. Al ser un colorante, puede alterar la pigmentación de la piel y hace que la orina sea roja. Otros efectos adversos son numerosos. Es activo por vía oral.

Antivirales

Concepto de infección vírica

Los virus son parásitos intracelulares obligados que carecen de un metabolismo independiente y solo pueden replicarse dentro de las células del huésped en el que entran y al que infectan. Una partícula del virus, o virión, consiste, esencialmente, en ADN o ARN encerrado en una cubierta proteica (cápside). Además, algunos virus pueden poseer una cubierta lipoproteica y enzimas para su replicación (fig. 12.3).

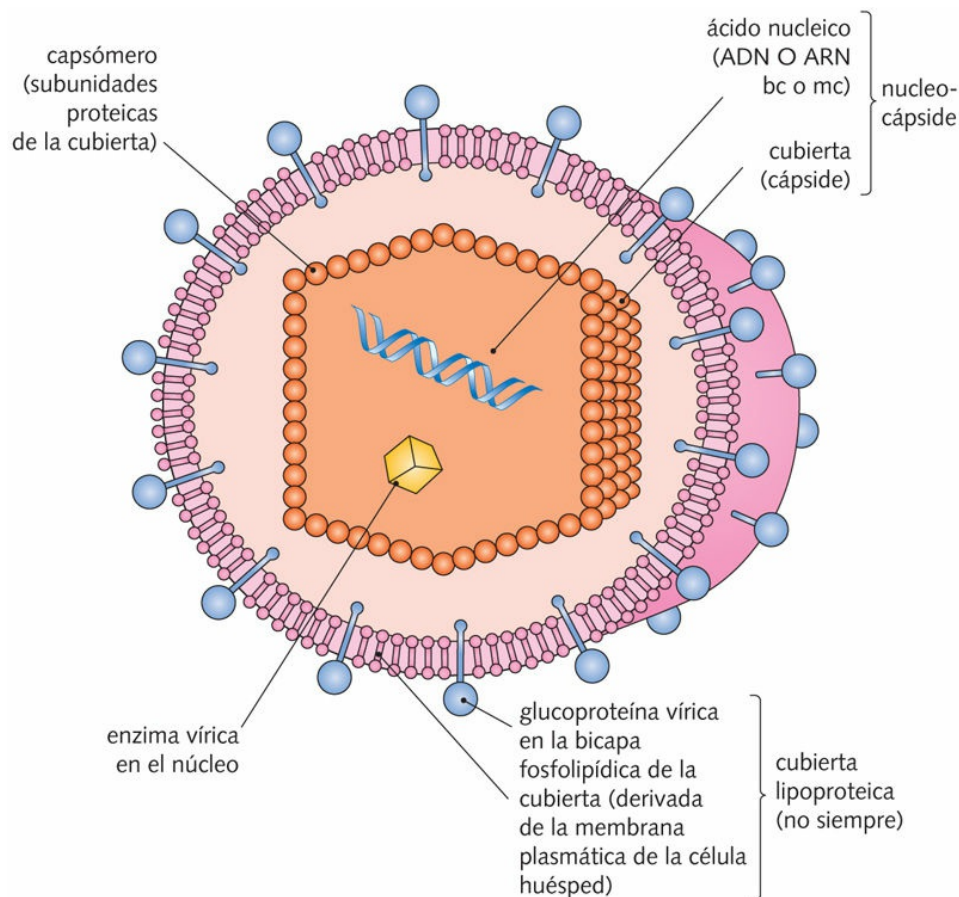


FIG. 12.3 Representación esquemática de los componentes de un virión. *ADN*, ácido desoxirribonucleico; *ARN*, ácido ribonucleico; *bc*, bicatenario; *mc*, monocatenario.

Los virus se clasifican, principalmente, en función de la arquitectura del virión y de la naturaleza de su material genético. El ácido nucleico del virus puede ser monocatenario o bicatenario (*mc* o *bc*, respectivamente) (tabla 12.3).

Tabla 12.3

Clasificación de los virus médicamente más importantes y enfermedades que causan

Familia	m/bc	Virus	Enfermedades
Virus ADN			
Herpes virus	bc	Herpes simple (VHS) ^a Varicela zóster (VVZ) ^a Citomegalovirus (CMV) ^a Virus de Epstein-Barr (VEB) ^a	Herpes labial, herpes genital Varicela, herpes zóster Enfermedad citomegálica Mononucleosis infecciosa
Poxvirus	bc	Viruela	Viruela
Adenovirus	bc	Adenovirus	Enfermedad respiratoria aguda
Hepadnavirus	bc	Hepatitis B	Hepatitis
Papovavirus	bc	Papiloma	Verrugas
Parvovirus	mc	B19	Eritema infeccioso
Virus ARN			
Ortomixovirus	mc	Gripe A ^a y B ^a	Gripe
Paramixovirus	mc	Virus del sarampión Virus de la parotiditis Parainfluenza Sindicial respiratorio ^a	Sarampión Parotiditis Infección respiratoria Infección respiratoria
Coronavirus	mc	Coronavirus	Infección respiratoria
Rabdo virus	mc	Virus de la rabia	Rabia
Picornavirus	mc	Enterovirus Rinovirus Hepatitis A	Meningitis Resfriados Hepatitis
Calcivirus	mc	Virus Norwalk	Gastroenteritis
Togavirus	mc	Alfavirus Rubivirus	Encefalitis, fiebres hemorrágicas Rubéola
Reovirus	bc	Rotavirus	Gastroenteritis
Arenavirus	mc	Coriomeningitis linfocitaria Virus Lassa ^a	Meningitis Fiebre de Lassa
Retrovirus	mc	VIH I, II ^a	Sida

bc, bicatenario; mc, monocatenario.

^a Virus para los que hay quimioterapia eficaz.

Fármacos antivirales

Como los virus siguen un ciclo de replicación intracelular y comparten muchos de los procesos metabólicos de la célula que los hospeda, ha sido muy difícil encontrar fármacos que sean tóxicos selectivamente para ellos. Además, el proceso de replicación del virus tiende a estar muy avanzado en el momento en que se puede detectar clínicamente la infección vírica, por lo que la intervención quimioterápica es difícil. Todos los antivirales actuales son viroestáticos más que viricidas y, por tanto, se basan en la inmunocompetencia del huésped para alcanzar la curación clínica completa.

No obstante, la quimioterapia antivírica es clínicamente eficaz frente a algunas enfermedades víricas (que se identifican con una letra a en superíndice en la [tabla 12.3](#)). Esos virus son los siguientes:

- Herpesvirus (virus herpes simple [VHS], virus varicela zóster [VVZ])

- y citomegalovirus [CMV]).
- Virus de la gripe A y, más recientemente, B.
 - Virus sincitial respiratorio y arnavirus.
 - VIH-1.

La inhibición selectiva de estos virus por los fármacos depende de:

- La inhibición de pasos únicos en las vías de replicación del virus, como la adsorción, penetración, retirada de la cubierta, ensamblaje y liberación del virión en la célula receptora.
- La inhibición preferente de otros pasos que son compartidos con la célula huésped, como la transcripción y la traducción.

Además de la quimioterapia, a continuación también se comentan los tratamientos inmunitarios, como el uso de inmunoglobulinas y citocinas en una infección vírica.

Inhibición de la fijación o de la penetración en las células huésped

Amantadina

Mecanismo de acción. La amantadina bloquea un canal iónico primitivo en la membrana del virus (llamado M₂), con lo que se impide la fusión de un virión con las membranas celulares del huésped y se inhibe la liberación de los virus nuevos sintetizados en la célula huésped (fig. 12.4).

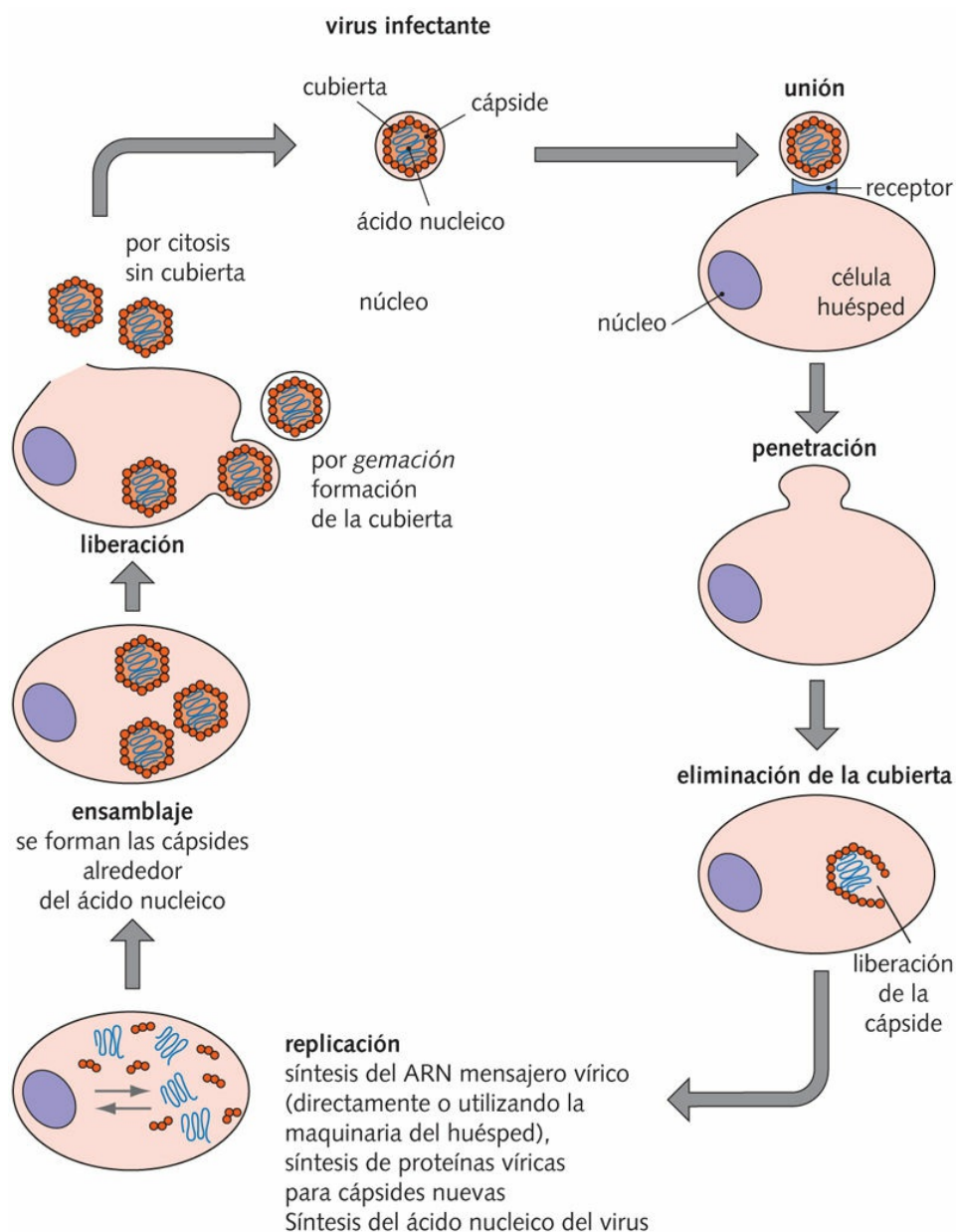


FIG. 12.4 Estadios de la infección de una célula huésped y replicación de un virus. En cada célula se pueden formar varios miles de partículas víricas. ARN, ácido ribonucleico. (Reproducido de Mims et al. Medical Microbiology, 2nd edn. Mosby, 1998.)

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La amantadina se utiliza para la profilaxis y tratamiento de la gripe A en grupos de riesgo. No es eficaz frente a la gripe B.

Efectos adversos. Algunos pacientes (5-10%) refieren episodios no graves de mareos, disartria e insomnio. Si las concentraciones son altas, se presentan efectos secundarios neurológicos e insuficiencia renal.

Notas terapéuticas. Se han descrito resistencias en el 25-50% de los pacientes. La amantadina no se utiliza mucho por los problemas de resistencia, por su espectro de actividad estrecho y porque, a menudo, se prefiere utilizar vacunas.

Inhibidores de la neuraminidasa

El zanamivir pertenece a esta clase de fármacos inhibidores de la neuraminidasa.

Mecanismo de acción. El zanamivir inhibe la liberación desde la célula huésped de los virus recién sintetizados, mediante la inhibición de la enzima (neuraminidasa) responsable de la rotura de los enlaces peptídicos entre el virus y el huésped.

Vía de administración. El zanamivir se administra por inhalación, si bien su fármaco hermano oseltamivir se puede administrar por vía oral.

Indicaciones. Tratamiento de la gripe A o B en las primeras 48 h tras el inicio de los síntomas, cuando la gripe es endémica en la comunidad.

Contraindicaciones. Lactancia materna.

Efectos adversos. Molestias digestivas.

Inmunoglobulinas

Ejemplos de inmunoglobulinas son los siguientes: inmunoglobulina humana normal (IgHN/gammaglobulina) e inmunoglobulinas específicas, por ejemplo, para hepatitis B (IgHB), rabia (IgR), varicela zóster (IgVZ) y citomegalovirus (IgCMV).

Mecanismo de acción. Las inmunoglobulinas se unen específicamente a los determinantes antigénicos situados en el exterior de los viriones. Al fijarse específicamente a un virus, las inmunoglobulinas pueden neutralizarlo al recubrirlo e impedir su unión y entrada en las células del huésped.

La IgHN se prepara a partir del plasma combinado de unos 1.000 donantes y contiene anticuerpos frente al sarampión, parotiditis, varicela y hepatitis A.

Las inmunoglobulinas específicas se preparan combinando el plasma de donantes seleccionados con concentraciones altas del anticuerpo requerido.

Vía de administración. Intramuscular, aunque las inmunoglobulinas pueden administrarse también por vía intravenosa.

Indicaciones. La IgHN se administra para la protección de los contactos sensibles frente a la hepatitis A, sarampión, parotiditis y rubéola. Las inmunoglobulinas específicas pueden atenuar o prevenir la hepatitis y la rabia después de una exposición conocida y antes del inicio de los signos y síntomas, por ejemplo, después de la exposición a un animal con rabia. La IgVZ y la IgCMV están indicadas para la profilaxis de la varicela y la enfermedad por citomegalovirus en pacientes de riesgo inmunodeprimidos.

Contraindicaciones. Las inmunoglobulinas no deben administrarse a personas con anticuerpos conocidos frente a IgA.

Efectos adversos. Malestar, escalofríos, fiebre y (en pocas ocasiones) anafilaxia.

Notas terapéuticas. La protección que ofrecen las inmunoglobulinas es inmediata y dura varias semanas. La IgHN puede interferir con la vacunación durante 3 meses.

Inhibición de la replicación del ácido nucleico

Aciclovir y fármacos relacionados

El aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir son fármacos antivirales estrechamente relacionados entre sí.

Mecanismo de acción. El aciclovir y los fármacos relacionados se caracterizan por provocar la fosforilación selectiva de las células infectadas por el herpes. En un primer paso, dicha fosforilación tiene lugar por la timidina cinasa del virus y no inhibiendo una cinasa del huésped.

La fosforilación da lugar a un nucleótido trifosfato que inhibe la ADN polimerasa vírica y, por tanto, la síntesis del ADN viral.

Esos fármacos son tóxicos selectivamente en las células infectadas, porque la cinasa del huésped, en ausencia de la timidina cinasa del virus, activa solo una pequeña cantidad del fármaco. Además, la ADN polimerasa del herpes posee una afinidad mucho mayor por el fármaco activado que la ADN polimerasa celular (v. [fig. 12.4](#)).

Vía de administración. Tópica, oral y parenteral.

Indicaciones. El aciclovir y los fármacos relacionados se utilizan para la profilaxis y tratamiento de las infecciones, superficiales y sistémicas, por el VHS y el VVZ, en particular en inmunodeprimidos.

Efectos adversos. Los efectos secundarios son mínimos. En raras ocasiones se produce insuficiencia renal o encefalopatía.

Notas terapéuticas. El genoma del herpes en las células latentes (que no se están replicando) no resulta afectado por el tratamiento con aciclovir, por lo que cabe esperar la recurrencia de la infección después de abandonar el tratamiento.

El CMV es resistente al aciclovir, porque su genoma no codifica la timidina cinasa.

Ganciclovir

Mecanismo de acción. El ganciclovir es un análogo nucleosídico sintético, relacionado estructuralmente con el aciclovir. También requiere la conversión a la forma nucleótido trifosfato, aunque mediante una cinasa diferente. El ganciclovir actúa como sustrato para la ADN polimerasa vírica y es un terminador de la cadena que aborta la replicación del virus.

Vía de administración. Oral e intravenosa.

Indicaciones. Aunque es tan activo como el aciclovir frente al VHS y al VVZ, el ganciclovir se reserva para el tratamiento de las infecciones graves por CMV en pacientes inmunodeprimidos, debido a sus efectos secundarios.

Efectos adversos. Neutropenia reversible en el 40% de los pacientes. En ocasiones, exantema, náuseas y encefalopatía.

Notas terapéuticas. Para prevenir la recurrencia del CMV, se necesita, en ocasiones, tratamiento de mantenimiento con ganciclovir a dosis reducidas.

Ribavirina (tribavirina)

Mecanismo de acción. La ribavirina es un análogo nucleosídico que interfiere

selectivamente con la síntesis de los ácidos nucleicos virales, de una forma parecida al aciclovir.

Vía de administración. Para el virus sincitial respiratorio (VSR), mediante inhalación; para el virus Lassa, por vía intravenosa.

Indicaciones. Bronquiolitis grave por VSR en lactantes. Fiebre de Lassa.

Efectos adversos. Reticulocitosis y depresión respiratoria.

Notas terapéuticas. La necesidad de administración en aerosol para el VSR limita la utilidad de este eficaz fármaco.

Análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa

Ejemplos de inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INTI) son los siguientes: zidovudina (AZT) y los fármacos más modernos abacavir, didanosina (ddI), lamivudina (3TC), estavudina (d4T) y zalcitabina (ddC).

Mecanismo de acción. Estos análogos nucleosídicos requieren la conversión intracelular al nucleótido trifosfato correspondiente para ser activados. Los trifosfatos activos inhiben competitivamente la transcriptasa inversa y bloquean el alargamiento de la cadena de ADN cuando se incorporan a ella. La afinidad por la transcriptasa inversa vírica es 100 veces mayor que por la ADN polimerasa del huésped ([fig. 12.5](#), punto 3).

dianas potenciales de los fármacos antivirales

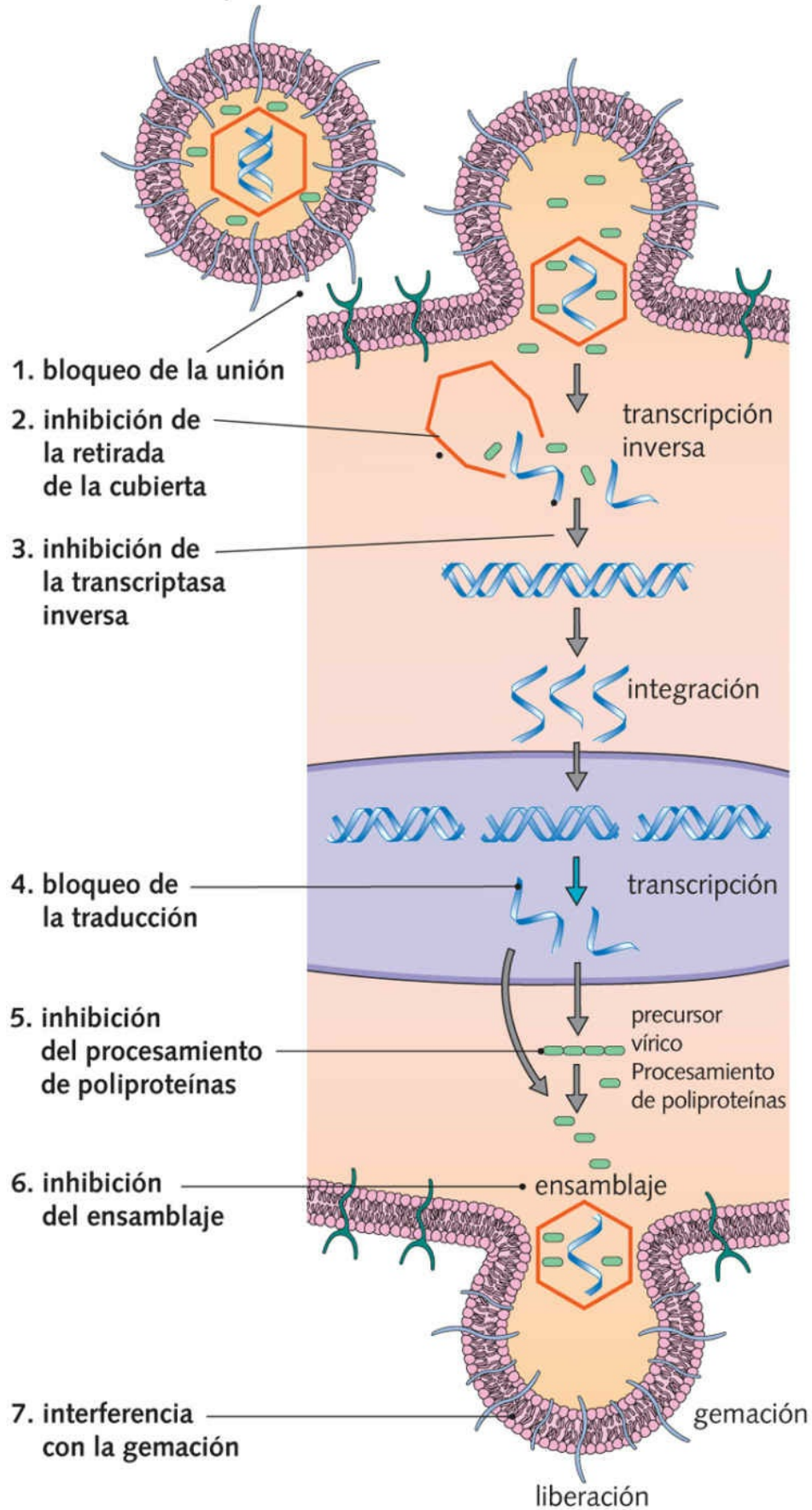


FIG. 12.5 Ciclo replicativo del virus de la inmunodeficiencia humana y posibles lugares de acción de los fármacos antivirales.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los INTI se utilizan para el tratamiento de las infecciones asintomáticas y sintomáticas por el VIH, y para la prevención de la transmisión maternofetal del VIH.

Efectos adversos. Los efectos secundarios del AZT son poco frecuentes con las dosis bajas recomendadas en pacientes con infecciones asintomáticas o leves por el VIH, pero son más frecuentes en pacientes con síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (sida) que reciben dosis más altas.

La toxicidad para las células progenitoras humanas mieloides y eritroides causa, habitualmente, anemia y neutropenia, es decir, depresión de la médula ósea. Otros efectos secundarios frecuentes son los siguientes: náuseas, insomnio, cefaleas y mialgias.

Los principales efectos limitantes de la dosis del ddI son pancreatitis y neuropatía periférica, y respecto a ddC y d4T, la neuropatía periférica.

Notas terapéuticas. La resistencia medicamentosa se desarrolla en todos los INTI actuales mediante mutaciones de la transcriptasa inversa, aunque la cinética del desarrollo de la resistencia varía para cada fármaco en particular (p. ej., 6- 18 meses para AZT). Los tratamientos combinados aumentan la eficacia sinérgicamente y reducen la aparición de cepas resistentes.

Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa

El efavirenz y la nevirapina son ejemplos de fármacos de esta clase.

Mecanismo de acción. El efavirenz y la nevirapina se unen a la transcriptasa inversa cerca de su lugar catalítico, provocando un cambio de conformación que inactiva esta enzima.

Vía de administración. Oral.

Contraindicaciones. Lactancia materna.

Efectos adversos. En general, se toleran bien. Pueden presentarse exantema, mareos y cefalea.

Notas terapéuticas. La resistencia puede desarrollarse con rapidez cuando se utilizan dosis subterapéuticas.

Inhibición de los episodios postraduccionales

Inhibidores de la proteasa

Ejemplos de inhibidores de la proteasa son los siguientes: saquinavir y los fármacos más modernos ritonavir, indinavir, nelfinavir y amprenavir.

Mecanismo de acción. Los inhibidores de la proteasa impiden que la proteasa específica del VIH escinda el producto poliproteínico inerte de la traducción en varias proteínas estructurales y funcionales (v. [fig. 12.5](#), punto 5).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los inhibidores de la proteasa se utilizan para el tratamiento de las infecciones asintomáticas y sintomáticas por el VIH, en combinación con los INTI.

Efectos adversos. Los inhibidores de la proteasa son bien tolerados. Sin embargo, las náuseas, vómitos y diarrea son frecuentes. Además, el indinavir y el ritonavir pueden causar trastornos del gusto, y el saquinavir puede causar ulceraciones bucales y mucosas.

Notas terapéuticas. El tratamiento combinado con inhibidores de la proteasa e INTI produce efectos antivirales aditivos y reduce la incidencia de resistencias. Este tratamiento combinado se denomina tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Debe tenerse en cuenta que todos los inhibidores de la proteasa inhiben las enzimas del citocromo P450, lo que da lugar a múltiples interacciones medicamentosas.

Inmunomoduladores

Interferones

Mecanismo de acción. Los interferones (IFN) son citocinas endógenas con actividad antivírica que producen normalmente los leucocitos y otras células en respuesta a una infección vírica. Se han identificado tres clases principales (α , β y γ), que poseen efectos inmunorreguladores y antiproliferativos.

El mecanismo del efecto antivírico de los IFN varía según los distintos virus y células. Se ha demostrado que los IFN se unen a los receptores de la superficie celular y señalizan una cascada de acontecimientos que interfieren con la penetración y la retirada de la cubierta del virus (descapsidación), la síntesis o la metilación del ARNm, la traducción de las proteínas virales y el ensamblaje y la liberación de los virus (v. [fig. 12.4](#)). Los IFN inducen enzimas en la célula huésped que inhiben la traducción del ARNm vírico.

La producción relativamente reciente de IFN en grandes cantidades, mediante cultivos celulares y tecnología de ADN recombinante, ha permitido su evaluación y prescripción como fármacos antivirales.

Vía de administración. Intravenosa e intramuscular.

Indicaciones. Se desconoce el papel concreto de los interferones (IFN) en el tratamiento de las infecciones víricas. Poseen un espectro de actividad amplio y se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento de las hepatitis crónicas (B y C), entre otras enfermedades.

Efectos adversos. El síndrome seudogripal con cansancio, fiebre, mialgia, náuseas y diarrea es el efecto secundario más frecuente. La administración crónica puede causar depresión de la médula ósea y efectos neurológicos.

Notas terapéuticas. Aún se desconoce la función concreta de los IFN. Su utilidad se ve limitada por la necesidad de repetir las inyecciones y por los efectos adversos que limitan las dosis.

Fármacos utilizados en la infección por el VIH

La infección por el VIH acaba progresando hasta el sida.

Hay varios lugares potenciales en los que actúan los fármacos antivirales en el ciclo replicativo del VIH-1 (v. [fig. 12.5](#)). Ya hemos comentado las cuatro

clases principales de fármacos utilizadas en el tratamiento del VIH, que son las siguientes:

- Los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina, impiden el alargamiento de la cadena de ADN y tienen un efecto inhibitor competitivo sobre la transcriptasa inversa (v. [fig. 12.5](#), punto 3).
- Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por ejemplo, nevirapina, inactivan la transcriptasa inversa (v. [fig. 12.5](#), punto 3).
- Los inhibidores de la proteasa, por ejemplo, ritonavir, impiden el ensamblaje y la gemación del virus (v. [fig. 12.5](#), punto 5).
- Los inhibidores de la fusión, por ejemplo, enfuvirtida, impiden la infección de la célula, al evitar la fusión del VIH con la célula del huésped (v. [fig. 12.5](#), punto 1).

Otros fármacos aprobados recientemente son los siguientes: raltegravir, un inhibidor de la integrasa del VIH-1 que puede usarse para tratar la infección cuando el virus es resistente a otros fármacos o cuando se demuestra la persistencia de la replicación del virus. El maraviroc tiene indicaciones parecidas, pero bloquea la interacción entre el VIH-1 y el receptor CCR5 de quimiocinas en las células del huésped.

Nota clínica



El Dr. Hiroshimi, de 28 años, acude con síntomas de tipo gripal persistentes de 3 semanas de evolución. Niega haber viajado al extranjero, pero admite haber mantenido relaciones sexuales sin protección el verano pasado con varios varones homosexuales. En la exploración, su temperatura es de 39 °C. Se le informa de la posibilidad de la infección por el VIH y desea realizarse la prueba del VIH.

Dos años después, su recuento de linfocitos T CD4+ es bajo y la cifra del virus ha aumentado. Se toma la decisión de comenzar el TARGA, consistente en zidovudina, lamivudina y nevirapina.

Ha acudido periódicamente a sus citas de seguimiento. Años más tarde, se le detecta una faringitis dolorosa. En la exploración, presenta placas blanquecinas aterciopeladas en la mucosa bucal y en la lengua. El patrón de la lengua es característico de una candidiasis oral. Se administra nistatina (un antifúngico) en enjuagues bucales y se replantea su tratamiento antirretroviral.

Terapéutica farmacológica contra el virus de la inmunodeficiencia humana en el futuro

Los laboratorios de investigación de todo el mundo están estudiando varios

procedimientos en busca de fármacos eficaces para tratar la infección por el VIH:

- Fármacos que interrumpan la unión del VIH a las células del huésped, principalmente, a través de la proteína gp120 de la cubierta.
- Fármacos diseñados específicamente para «recubrir» el virus e impedir su entrada en las células.
- Oligonucleótidos antisentido frente a porciones específicas del complemento del genoma vírico, que inhiben la transcripción y la replicación.

Fármacos antifúngicos

Conceptos relativos a las infecciones por hongos

Los hongos son miembros del reino de microorganismos eucariotas que viven como saprofitos o parásitos. Algunas especies de hongos son patógenas para el hombre. Las infecciones por hongos se conocen como micosis y pueden ser superficiales, que afectan a piel, uñas, pelo y mucosas, o sistémicas, que afectan a tejidos y órganos profundos.

Hay tres grupos principales de hongos que causan enfermedad en el hombre ([tabla 12.4](#)). La patogenia de las micosis es consecuencia de la producción de micotoxinas, de reacciones alérgicas o inflamatorias y de la invasión tisular. Las infecciones fúngicas oportunistas son causas importantes de enfermedad en los sujetos inmunodeprimidos.

Tabla 12.4

Grupos principales de hongos que causan enfermedades en el ser humano

Clase de hongo	Forma	Ejemplo	Enfermedad
Mohos	Micelios ramificados filamentosos	Dermatofitos, como género <i>Tinea</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	Pie de atleta, tiña y otras micosis superficiales Aspergilosis pulmonar o diseminada
Levaduras verdaderas	Unicelulares (redondas u ovales)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis criptocócica e infecciones pulmonares en pacientes inmunodeprimidos
Hongos levaduriformes	Parecidos a levaduras, pero también pueden formar filamentos largos (no ramificados)	<i>Candida albicans</i>	Candidiasis oral y vaginal, endocarditis y septicemia

Fármacos antifúngicos

Hay cuatro clases principales de fármacos antifúngicos:

- Macrólidos poliénicos.
- Antifúngicos imidazólicos.
- Antifúngicos triazólicos.

- Otros antifúngicos.

Los lugares de acción de los fármacos antifúngicos se resumen en la [figura 12.6](#).

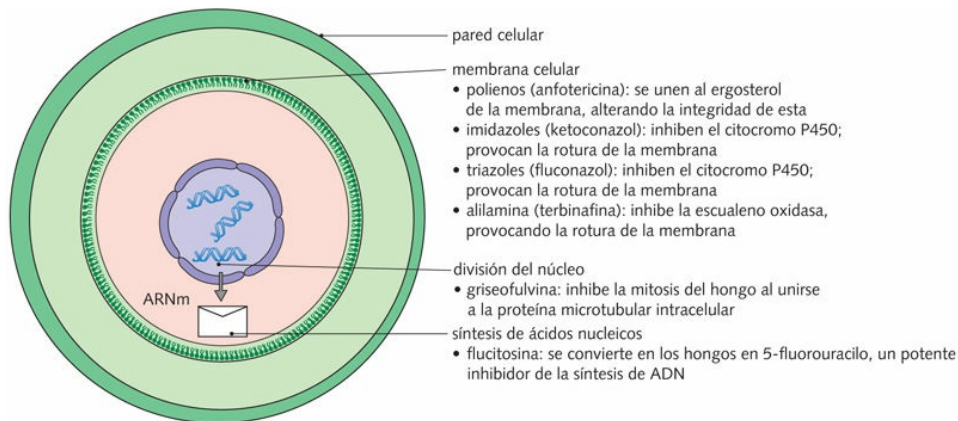


FIG. 12.6 Lugares de acción de los fármacos antifúngicos. *ADN*, ácido desoxirribonucleico; *ARNm*, ácido ribonucleico mensajero.

Macrólidos poliénicos

Ejemplos de macrólidos poliénicos son los siguientes: anfotericina B y nistatina.

Mecanismo de acción. Los macrólidos poliénicos se unen al ergosterol en la membrana celular del hongo, formando poros a través de los cuales se pierden los componentes de la célula. Así se provoca un daño mortal ([fig. 12.7](#)). Estos fármacos son tóxicos selectivamente, porque el principal esterol de las células del hombre es el colesterol, no el ergosterol.

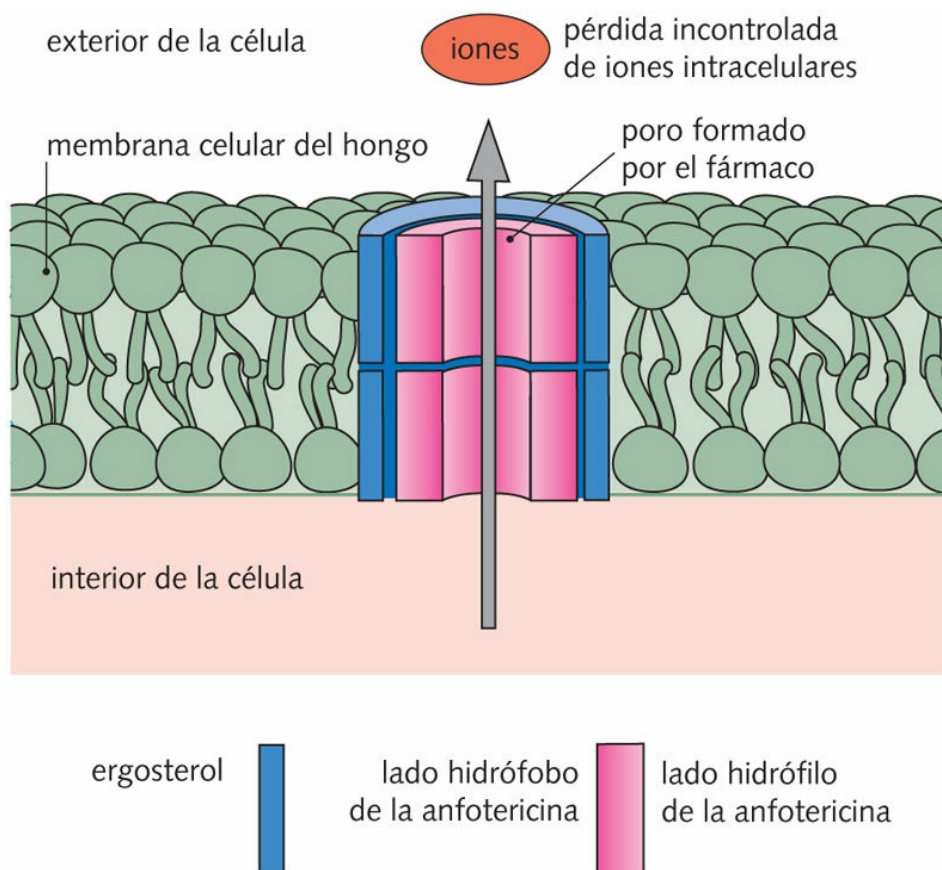


FIG. 12.7 Mecanismo de acción de los fármacos antifúngicos poliénicos.

Vía de administración. La anfotericina B se administra por vía tópica y por vía intravenosa. La nistatina es demasiado tóxica para administrarse por vía intravenosa. No se absorbe en absoluto por vía oral y, por tanto, se aplica por vía tópica en forma de crema u óvulos vaginales, o en comprimidos que, al chuparse, liberan el fármaco en la mucosa oral.

Indicaciones. La anfotericina es un antifúngico de amplio espectro que se utiliza en infecciones sistémicas potencialmente mortales. La nistatina se utiliza para suprimir la candidiasis de piel y mucosas (oral y vaginal).

Efectos adversos. Fiebre, escalofríos y náuseas. A largo plazo, el tratamiento causa invariablemente daño renal. La nistatina puede causar sensibilización oral.

Notas terapéuticas. Durante la administración de anfotericina debe controlarse el aclaramiento de la creatinina para evitar el daño renal. La resistencia puede desarrollarse *in vivo* para la anfotericina, pero no para la nistatina.

Imidazoles

Ejemplos de imidazoles son los siguientes: clotrimazol, miconazol y ketoconazol.

Mecanismo de acción. Los imidazoles tienen un espectro de actividad amplio. Inhiben la síntesis de los lípidos fúngicos (especialmente ergosterol) en las membranas celulares. La interferencia con las enzimas oxidativas de los

hongos da lugar a la acumulación de 14α -metil esteroides, que pueden alterar el enrollamiento de las cadenas acilo de los fosfolípidos, con lo que inhiben el crecimiento e interfieren con los sistemas enzimáticos vinculados a su membrana.

Vía de administración. Intravenosa y tópica. El ketoconazol se administra por vía oral, ya que, a diferencia de los otros imidazoles, se absorbe bien por esta vía.

Indicaciones. Candidiasis y micosis por dermatofitos. El miconazol también puede usarse por vía intravenosa como alternativa a la anfotericina en las micosis diseminadas. El ketoconazol es activo por vía oral y puede usarse para las micosis sistémicas.

Efectos adversos. El uso tópico de los imidazoles no suele causar problemas. El uso del miconazol por vía intravenosa está limitado a menudo por los efectos secundarios de náuseas, desfallecimiento y trastornos sanguíneos. El ketoconazol por vía oral puede causar hepatotoxicidad y depresión suprarrenal graves.

Notas terapéuticas. La resistencia a los imidazoles se desarrolla en raras ocasiones.

Triazoles

Ejemplos de triazoles son los siguientes: fluconazol e itraconazol.

Mecanismo de acción. Los triazoles son similares a los imidazoles (v. anteriormente), aunque tienen una selectividad mayor frente a hongos y provocan menos problemas endocrinológicos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. El fluconazol puede usarse en una amplia variedad de infecciones sistémicas y superficiales, como la meningitis criptocócica, ya que llega al líquido cefalorraquídeo en concentraciones altas. Las indicaciones del itraconazol son parecidas, aunque, a diferencia del fluconazol, se puede usar frente a *Aspergillus*.

Efectos adversos. Náuseas, diarrea y erupción cutánea. El itraconazol es un fármaco bien tolerado, si bien pueden presentarse náuseas, cefaleas y dolor abdominal, y no debe administrarse a pacientes con daño hepático.

Notas terapéuticas. La resistencia a los triazoles se desarrolla en raras ocasiones.

Otros antifúngicos

Alilaminas

La terbinafina es un ejemplo de una alilamina.

Mecanismo de acción. La terbinafina impide la síntesis del ergosterol al inhibir la enzima escualeno oxidasa, provocando la acumulación de escualenos, lo que provoca la rotura de la membrana y la muerte celular. Es un fármaco lipófilo y penetra bien en tejidos superficiales, como las uñas.

Vía de administración. Oral y tópica.

Indicaciones. La terbinafina se ha introducido recientemente frente a infecciones por dermatofitos como la tiña, cuando el tratamiento oral es adecuado por la localización y la extensión de la infección.

Efectos adversos. Náuseas leves, dolor abdominal y reacciones cutáneas. Se ha descrito la pérdida del gusto (ageusia).

Notas terapéuticas. La resistencia se desarrolla en raras ocasiones.

Flucitosina

Mecanismo de acción. La flucitosina entra en las células fúngicas, pero no en las humanas, y se convierte en 5-fluorouracilo, un inhibidor potente de la síntesis de ADN.

Vía de administración. Intravenosa.

Indicaciones. La flucitosina es más activa frente a levaduras y está indicada para la candidiasis sistémica y como adyuvante de la anfotericina en los casos de meningitis criptocócica.

Efectos adversos. Las náuseas y vómitos son frecuentes. Otros efectos secundarios poco frecuentes son los siguientes: hepatotoxicidad, pérdida del pelo y supresión de la médula ósea.

Notas terapéuticas. Es necesario obtener semanalmente recuentos sanguíneos en los pacientes que reciben flucitosina, para vigilar la depresión de la médula ósea.

Griseofulvina

Mecanismo de acción. El mecanismo de acción de la griseofulvina no se conoce con detalle, pero probablemente interfiere con la formación de microtúbulos o la síntesis y polimerización de los ácidos nucleicos. Se concentra selectivamente en la queratina y, por tanto, es adecuada para tratar las micosis por dermatofitos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La griseofulvina es el fármaco de elección para las infecciones dermatofíticas diseminadas o intratables, cuando la vía tópica ha fracasado.

Efectos adversos. Reacciones de hipersensibilidad, cefaleas, erupción cutánea y fotosensibilidad.

Notas terapéuticas. Como la griseofulvina es fungostática más que fungicida, los regímenes de tratamiento son largos, llegando a varias semanas o meses. La griseofulvina es más eficaz en infecciones cutáneas que en las ungueales.

Apuntes y sugerencias



Las micosis superficiales (p. ej., pie de atleta y candidiasis) son frecuentes y normalmente se tratan con facilidad mediante fármacos tópicos (p. ej., terbinafina) que tienen pocos efectos adversos. Las micosis profundas son poco frecuentes (excepto en sujetos inmunodeprimidos), pero pueden ser

graves e incluso mortales a pesar del tratamiento con fármacos sistémicos que, a menudo, tienen efectos adversos.

Fármacos antiprotozoarios

Conceptos de la infección por protozoos

Los protozoos son miembros de un filo de microorganismos unicelulares, algunos de los cuales son parásitos patógenos en el hombre, que causan varias enfermedades de importancia médica y global. Los protozoos parasitarios se reproducen dentro del organismo del huésped y se clasifican, normalmente, en cuatro subgrupos de acuerdo con su tipo de movilidad (tabla 12.5).

Tabla 12.5

Clasificación de las especies de protozoos médicamente importantes que causan enfermedades en el ser humano

Subtipo	Características definitorias	Especies médicamente importantes	Enfermedad
Amebas (Sarcodina)	Movimiento ameboide con seudópodos	<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiasis (disentería amebiana)
Flagelados (Mastigophora)	Flagelos que producen un movimiento de látigo	<i>Giardia lamblia</i> <i>Trichomonas vaginalis</i> Género <i>Leishmania</i> Género <i>Trypanosoma</i>	Giardiasis Vaginitis por tricomonas Leishmaniasis Tripanosomiasis (enfermedad del sueño y enfermedad de Chagas)
Ciliados (Ciliophora)	Los cilios se mueven para producir el movimiento	–	–
Esporozoos (clase Sporozoa)	Sin órganos locomotores en la etapa adulta	Género <i>Plasmodium</i>	Malaria

Malaria

La malaria (o paludismo) es responsable de 2 millones de muertes al año y 200 millones de personas en todo el mundo están infectadas. La malaria se debe a cuatro especies de parásitos plasmodios que se transmiten por las hembras de los mosquitos anófeles.

Los fármacos antipalúdicos actúan sobre diferentes fases del ciclo vital del parásito (fig. 12.8). Este ciclo vital discurre de la siguiente forma:

- Cuando un mosquito infectado pica a una persona para alimentarse, inyecta a la vez esporozoítos en el torrente sanguíneo desde sus

glándulas salivales.

- Los esporozoítos penetran con rapidez en el hígado, donde se transforman y crecen, formando esquizontes tisulares que contienen grandes cantidades de merozoítos. En el caso de *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale*, algunos esquizontes pueden permanecer latentes en el hígado durante años (hipnozoítos), antes de romperse y causar una recidiva.
- Después de 5-20 días se produce la rotura de una gran cantidad de esquizontes, liberándose miles de merozoítos que invaden los eritrocitos circulantes y se multiplican dentro de la célula.
- Los eritrocitos del huésped se rompen, provocando la liberación de más merozoítos que invaden y destruyen más eritrocitos. Este ciclo de invasión y destrucción provoca los episodios de escalofríos y fiebre que caracterizan a la malaria.
- Algunos merozoítos evolucionan a gametocitos. Si son ingeridos por un mosquito al picar, cuando se alimenta, el insecto se infecta y se completa el ciclo.

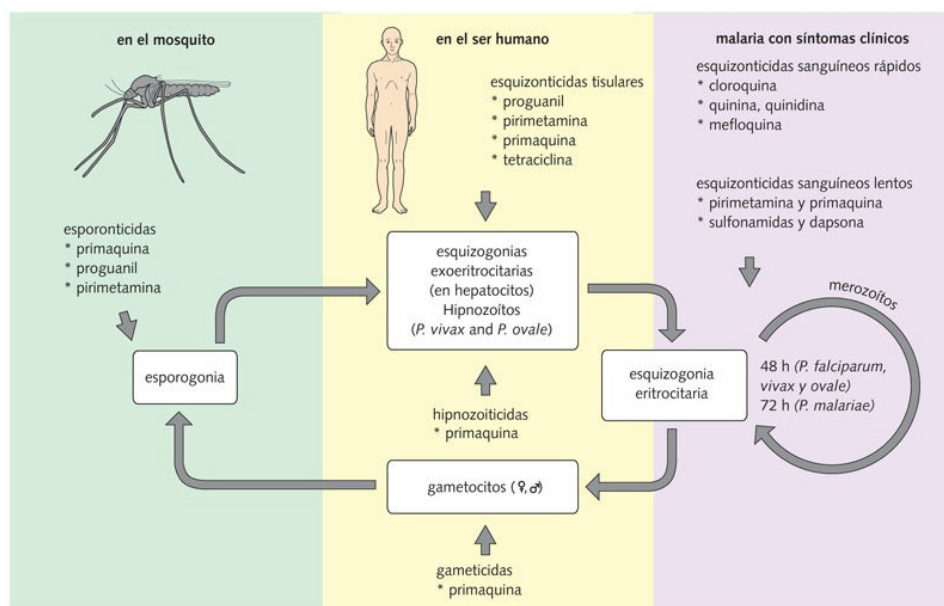


FIG. 12.8 Ciclo biológico del parásito de la malaria y lugares de acción de los fármacos quimioterápicos.

Las características clínicas y la gravedad de la malaria dependen de la especie del parásito y del estado inmunitario de la persona infectada. La malaria clínicamente importante es menos frecuente en adultos que siempre han vivido en áreas endémicas, ya que se desarrolla una inmunidad parcial.

Los cuatro tipos de plasmodio que causan malaria son los siguientes:

- *Plasmodium falciparum*: muy extendido, causa la malaria terciana maligna (fiebre cada tercer día). No hay una fase exoeritrocitaria, de

manera que no se producen recidivas si se erradican las formas eritrocitarias.

- *P. vivax*: muy extendido, causa la malaria terciana recidivante benigna. Las formas exoeritrocitarias pueden persistir en el hígado durante años y causar recidivas.
- *Plasmodium malariae*: poco frecuente, causa la malaria cuartana benigna (fiebre cada cuarto día). No existe estadio exoeritrocitario, de manera que no se producen recidivas si se erradican las formas eritrocitarias.
- *P. ovale*: principalmente, en África, causa una forma poco frecuente de malaria recidivante benigna. Las formas exoeritrocitarias pueden persistir en el hígado durante años y causar recidivas.

Quimioterapia antipalúdica

Los fármacos antipalúdicos se clasifican normalmente según las fases del ciclo del parásito sobre las que ejercen su acción (v. [fig. 12.8](#)). Se usan para proteger frente a la malaria, lograr su curación o evitar su transmisión.

Uso profiláctico

Los objetivos del uso profiláctico es prevenir la aparición de la infección en una persona previamente sana que sufre una exposición potencial de riesgo.

La profilaxis supresora implica el uso de esquizonticidas sanguíneos para prevenir las crisis agudas. La profilaxis causal consiste en usar esquizonticidas tisulares o fármacos frente al esporozoíto, para prevenir que el parásito se asiente en el hígado.

Uso curativo (terapéutico)

Los fármacos antipalúdicos pueden usarse terapéuticamente frente a una infección ya establecida.

El tratamiento supresor pretende controlar las crisis agudas, normalmente con esquizonticidas sanguíneos; el tratamiento radical pretende matar las formas latentes en el hígado, normalmente con un hipnozonticida, para prevenir la recidiva de la malaria.

Fármacos antipalúdicos

4-aminoquinolinas

La cloroquina es un ejemplo de 4-aminoquinolina.

Mecanismo de acción. La cloroquina es un esquizonticida sanguíneo de acción rápida (v. [fig. 12.8](#)). Se concentra 100 veces en los eritrocitos parasitados por plasmodios, como consecuencia de la presencia de ferriprotoporfirina IX, un producto de degradación de la digestión de la hemoglobina por los parásitos, que actúa como receptor de la cloroquina. Se

desconoce cómo las concentraciones altas de cloroquina matan a los parásitos; posiblemente, se inhiba la digestión de la hemoglobina.

Vía de administración. Oral. En las infecciones graves por *falciparum* se pueden administrar inyecciones o perfusiones.

Indicaciones. Quimioprofilaxis supresora y tratamiento de cepas sensibles de *Plasmodium*.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, cefalea, erupción cutánea y, en raras ocasiones, efectos neurológicos y visión borrosa.

Notas terapéuticas. La cloroquina se considera segura en mujeres gestantes. Controla con rapidez la fiebre (24-48 h), pero no puede producir una curación radical duradera en las infecciones por cepas de *P. vivax* y *P. ovale*, ya que no actúa sobre los hipnozoítos.

En la mayoría de las regiones, *P. falciparum* es resistente a cloroquina y se necesita una quimioprofilaxis combinada con antifolatos (v. más adelante).

Apuntes y sugerencias



La cloroquina es el fármaco de elección para tratar todos los casos de malaria no producidos por *P. falciparum*. Es muy eficaz contra *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax*. Se puede utilizar quinina o arteméter con lumefantrina como tratamiento de segunda línea. Se usa la primaquina para destruir los parásitos en la fase hepática y prevenir las recidivas.

Quinolinometanoles

Ejemplos de quinolinometanoles son los siguientes: quinina y mefloquina.

Mecanismo de acción. Los quinolinometanoles son esquizonticidas sanguíneos de acción rápida (v. [fig. 12.8](#)). No se conocen los detalles del modo de acción de los quinolinometanoles, pero, igual que la cloroquina, se sabe que se unen a un producto de la digestión de la hemoglobina. No tienen efectos sobre las formas exoeritrocitarias ni sobre los gametocitos de *P. falciparum*.

Vía de administración. La quinina se administra por vía oral o mediante perfusión a velocidad controlada en los casos graves. La mefloquina solo se administra por vía oral.

Indicaciones. La quinina es el fármaco de elección para el tratamiento de la crisis clínica aguda de malaria por *P. falciparum* resistente a cloroquina. La mefloquina es eficaz frente a todas las especies de malaria, incluido *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos, y también puede usarse para la quimioprofilaxis.

Efectos adversos. La quinina puede causar acúfenos, cefaleas, náuseas, visión borrosa, hipoglucemia y, en raras ocasiones, trastornos sanguíneos. La sobredosis da lugar a una hipotensión profunda debida a una vasodilatación periférica y a depresión miocárdica (v. [cap. 4](#)). La quinina es segura en el embarazo.

La mefloquina puede causar náuseas, vómitos, molestias digestivas e hipotensión postural. En raras ocasiones puede presentarse una afección neuropática aguda. La mefloquina puede causar anomalías fetales.

Notas terapéuticas. Los quinolinometanoles se utilizan en combinación con otros fármacos, como sulfamidas o tetraciclinas.

En los pacientes con malaria se deben llevar a cabo estudios para detectar hipoglucemia porque el parásito consume glucosa y la quinina puede estimular la liberación de insulina, lo que reduce la glucemia.

Apuntes y sugerencias



La quinina habitualmente se administra por vía oral en un ciclo de 7 días, aunque se puede administrar por vía intravenosa en la malaria grave por *P. falciparum* y en pacientes con vómitos. En algunas zonas tropicales se añadió quinina al agua (origen de la tónica) para proteger frente a la malaria, lo que le da el típico sabor amargo.

Antifolatos

Ejemplos de antifolatos son los fármacos tipo 1, como sulfamidas y dapsona, y tipo 2, como pirimetamina y proguanil. Ambos tipos son útiles.

Mecanismo de acción. Los antifolatos son de acción lenta (en comparación con la cloroquina, la quinina y la mefloquina) y se comportan como esquizonticidas sanguíneos, esquizonticidas tisulares y esporonticidas. Estos fármacos inhiben la formación de compuestos de folato y, por tanto, inhiben la síntesis de ADN y la división celular. Afectan a todas las etapas de crecimiento del parásito.

Las sulfamidas y la dapsona se conocen como antifolatos tipo 1. Compiten con el ácido paraaminobenzoico por la enzima dihidropteroato sintetasa, que se encuentra solo en los parásitos.

El proguanil y la pirimetamina se conocen como antifolatos de tipo 2. Inhiben selectivamente la dihidrofolato reductasa del parásito.

Ambos grupos de fármacos actúan en la misma ruta metabólica, pero en lugares diferentes; se utilizan en combinación, ya que su bloqueo sinérgico es más potente que el de cualquiera de ellos por separado.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los antifolatos se utilizan en combinación con la quimioprofilaxis etiológica de la malaria o en combinación con quinina para el tratamiento de la malaria aguda resistente a la cloroquina.

Efectos adversos. Los antifolatos no tienen prácticamente efectos secundarios si se utilizan a dosis terapéuticas. A dosis tóxicas, los antifolatos tipo 2 pueden inhibir la dihidrofolato reductasa de mamíferos y provocar una anemia megaloblástica. En ocasiones producen exantemas.

Notas terapéuticas. La combinación más frecuente para quimioprofilaxis es la siguiente: cloroquina más pirimetamina con una sulfamida o dapsona.

Cuando se toman antifolatos es fundamental monitorizar el hemograma completo de los pacientes.

8-aminoquinolinas

La primaquina es un ejemplo de 8-aminoquinolina.

Mecanismo de acción. La primaquina es hipnozonticida y gametocida. Se desconoce su mecanismo de acción, pero puede causar daño oxidativo en el parásito. Es eficaz frente a las etapas de la malaria sin crecimiento, es decir, hipnozoítos y gametocitos (v. [fig. 12.8](#)).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La primaquina se utiliza para la curación radical de la malaria recidivante (*P. ovale* y *P. vivax*) y para la prevención de la transmisión de *P. falciparum*.

Contraindicaciones. Embarazo.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos y depresión de la médula ósea. Puede producir hemólisis intravenosa en personas con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Notas terapéuticas. La primaquina se utiliza normalmente en combinación con cloroquina. La aparición de resistencia es poco frecuente.

Artemisinina

La artemisinina se administra junto con el antipalúdico lumefantrina, ya que juntos son mucho más eficaces que cualquiera de ellos por separado. Hay un efecto sinérgico. Este fármaco es eficaz en el tratamiento de la malaria cerebral resistente a *P. falciparum*.

Mecanismo de acción. La estructura peróxido (trioxano) es la responsable de su actividad esquizonticida sanguínea frente al *Plasmodium*, incluidas las cepas multirresistentes de *P. falciparum*.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum*.

Contraindicaciones. Lactancia materna, insuficiencia cardíaca congestiva, intervalo Q-T largo congénito y arritmias.

Efectos adversos. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos, artralgia y mialgia.

Nota clínica



Un estudiante de 25 años acude con fiebre de 4 días de evolución (40 °C), malestar general, sensación de frío intenso y tiritona seguida por sudoración profusa. Dice no haber mantenido contactos homosexuales, relaciones sexuales sin protección o consumo de drogas por vía intravenosa. Ha vuelto de Nigeria hace 3 semanas y completó su tratamiento profiláctico frente a la malaria con proguanil y atovacuona. En la exploración, no tiene buen aspecto. Su pulso es de 98 latidos por minuto, con una presión arterial de 132/72 mmHg. No se auscultan soplos cardíacos. No se detectan adenopatías.

Los análisis de sangre demuestran un aumento de la bilirrubina con enzimas hepáticas normales, anemia leve y cifra de plaquetas baja. El estudio con el microscopio óptico de un frotis de sangre teñido con Giemsa demuestra la presencia de, aproximadamente, el 1% de los eritrocitos infectados con el parásito *Plasmodium*.

Se le mantiene bien hidratado y recibe quinina oral durante 7 días, después de lo cual desaparece la fiebre y comienza a mejorar.

Tratamiento de otras infecciones por protozoos

Amebiasis

La disentería amebiana se debe a la infección por *Entamoeba histolytica*, que se ingiere en forma de quistes. La disentería es consecuencia de la invasión de la pared intestinal por el parásito. En ocasiones, el microorganismo se enquista en el hígado, formando abscesos.

El metronidazol es el fármaco de elección para la disentería amebiana invasiva aguda, mata los trofozoítos, aunque no tiene actividad frente a las formas quísticas. Para tratar la amebiasis, también se utilizan diloxanida y tinidazol.

Giardiasis

La giardiasis es una infección intestinal causada por el flagelado *Giardia lamblia*. La infección se produce después de ingerir agua o alimentos contaminados y se presenta con flatulencia y diarrea.

El metronidazol es el fármaco de elección para la giardiasis.

Vaginitis por tricomonas

La vaginitis por tricomonas se debe al flagelado *Trichomonas vaginalis*. Se trata de una enfermedad inflamatoria de transmisión sexual de la vagina femenina y, en ocasiones, de la uretra masculina.

El metronidazol es el fármaco de elección para la vaginitis por tricomonas.

Tripanosomiasis y leishmaniasis

Tripanosomiasis

La tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño) y la tripanosomiasis sudamericana (enfermedad de Chagas) se deben a distintas especies del flagelado tripanosoma.

Los insectos vectores introducen los parásitos en el huésped humano, donde se reproducen, provocando brotes de parasitemia y fiebre. Las toxinas liberadas provocan lesiones en los órganos. En la enfermedad del sueño se daña el SNC, y en la enfermedad de Chagas, el corazón, el hígado, el bazo, los huesos y el intestino.

El fármaco suramina mata el parásito de la tripanosomiasis africana,

posiblemente debido a su capacidad de inhibir reversiblemente varias enzimas (en el huésped y en el parásito). Sin embargo, no penetra en el SNC y, por tanto, su uso se limita a las etapas iniciales de la tripanosomiasis.

El melarsoprol se utiliza para tratar la forma tardía de la tripanosomiasis africana, que afecta al SNC. Puede actuar inactivando la piruvato cinasa, una enzima fundamental para el metabolismo de los parásitos.

Para tratar la tripanosomiasis americana se utilizan nifurtimox y benznidazol.

Leishmaniasis

El género *Leishmania* está constituido por parásitos flagelados que se transmiten mediante el vector *Phlebotomus* y que adoptan una forma no flagelada intracelular que reside dentro de los macrófagos de las personas infectadas. La clínica varía desde infecciones cutáneas simples que se resuelven hasta formas sistémicas viscerales con hepatomegalia, esplenomegalia, anemia y fiebre.

La leishmaniasis puede tratarse normalmente con estibogluconato, un compuesto antimonial trivalente que reacciona con los grupos tiol y reduce la producción de adenosina trifosfato (ATP) en el parásito.

Neumonía por *Pneumocystis*

La neumonía por *Pneumocystis* se asocia principalmente a la infección por el VIH y, en la actualidad, se considera una enfermedad definitoria de sida. El agente infeccioso *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *Pneumocystis carinii*) no es realmente un protozoo, aunque presenta similitudes con los protozoos y los hongos, por lo que es difícil de clasificar.

Los signos y síntomas de la neumonía por *P. jiroveci* son parecidos a los de otras neumonías, pero el cultivo no es posible y el microorganismo debe visualizarse mediante observación directa con el microscopio.

La administración de cotrimoxazol (trimetoprima y sulfametoxazol) a dosis altas por vía oral o parenteral es el tratamiento de elección. La combinación de dapsona con trimetoprima es un tratamiento alternativo.

Fármacos antihelmínticos

Conceptos de infección por helmintos

La palabra helminto deriva del griego *helmins*, que significa lombriz. Por tanto, los fármacos antihelmínticos son aquellos que actúan contra las lombrices parasitarias.

Hay tres grupos de helmintos que parasitan al hombre:

- Cestodos (tenias).
- Nematodos (áscaris).
- Trematodos.

En la [tabla 12.6](#) se resumen las infecciones por helmintos médicamente importantes y los fármacos principales utilizados en su tratamiento.

Tabla 12.6

Clasificación de las infecciones por helmintos médicamente importantes y principales fármacos utilizados en su tratamiento

	Especie de helminto	Fármacos usados en su tratamiento
Cestodos		
Tenia de la vaca	<i>Taenia saginata</i>	Niclosamida, prazicuantel
Tenia del cerdo	<i>Taenia solium</i>	Niclosamida, prazicuantel
Tenia del pescado	<i>Diphyllobothrium latum</i>	Niclosamida, prazicuantel
Tenia hidatídica	<i>Echinococcus granulosus</i>	Albendazol
Nematodos		
Especies intestinales		
Oxiuros comunes	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Mebendazol, piperazina
Áscaris/oxiuros	<i>Enterobius vermicularis</i>	Mebendazol, piperazina
Áscaris (EE. UU.)	<i>Strongyloides stercoralis</i>	Tiabendazol, albendazol
Tricocéfalos	<i>Trichuris trichiura</i>	Mebendazol
Anquilostomas	<i>Necator americanus</i>	Mebendazol
	<i>Ankylostoma duodenale</i>	Mebendazol
Especies tisulares		
Triquina	<i>Trichinella spiralis</i>	Tiabendazol
Dracunculiasis (gusano de Guinea)	<i>Dracunculus medinensis</i>	Metronidazol
Filarias	<i>Wuchereria bancrofti</i>	Dietilcarbamazina
	<i>Loa loa</i>	Dietilcarbamazina
	<i>Brugia malaya</i>	Dietilcarbamazina
	<i>Onchocerca volvulus</i>	Ivermectina
Trematodos		
Sanguíneos/esquistosomas	<i>Schistosoma japonicum</i>	Prazicuantel
	<i>Schistosoma mansoni</i>	Prazicuantel
	<i>Schistosoma haematobium</i>	Prazicuantel

Fármacos antihelmínticos

Para ser eficaz, un fármaco antihelmíntico debe ser capaz de penetrar en la cutícula de la lombriz o debe acceder a su tubo digestivo, de manera que ejerza su efecto farmacológico sobre la fisiología del helminto.

Los fármacos antihelmínticos actúan sobre las lombrices parasitarias a través de distintos mecanismos, como los siguientes:

- Dañando o matando directamente el helminto.
- Paralizando el helminto.
- Dañando la cutícula del helminto, de manera que las defensas del huésped, como la digestión y el rechazo inmunitario, puedan eliminarla.
- Interfiriendo con el metabolismo del helminto.

Dado que existe una gran diversidad entre las diversas clases de helmintos, fármacos que son muy eficaces frente a una especie son a menudo ineficaces frente a otras especies.

Niclosamida

Mecanismo de acción. La niclosamida, un derivado de la salicilamida, es el fármaco más utilizado en las infestaciones por tenias. Bloquea la captación de glucosa por la tenia, dañando irreversiblemente el escólex (el extremo de inserción) y provocando su liberación y expulsión. Es un fármaco seguro y selectivo, ya que se absorbe muy poco en el tubo digestivo.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Infestación por tenias (v. [tabla 12.6](#)).

Efectos adversos. Molestias digestivas leves.

Notas terapéuticas. Los pacientes deben mantenerse en ayunas antes del tratamiento con niclosamida. Se pueden añadir purgantes que expulsen los segmentos de la lombriz muerta (proglótides), pero, probablemente, no son necesarios, porque la lombriz se puede digerir después de la acción del fármaco.

Prazicuantel

Mecanismo de acción. El prazicuantel aumenta la permeabilidad de la membrana plasmática del helminto al calcio. A concentraciones bajas, provoca contracción y parálisis espástica, y a concentraciones mayores, provoca la vesiculación y la vacuolización del tegumento de la lombriz.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. El prazicuantel es el fármaco de elección para todas las infecciones por esquistosomas (v. [tabla 12.6](#)) y en las cisticercosis (una afección poco frecuente causada por cestodos que se debe al enquistamiento de las larvas de *Taenia solium* en los órganos del paciente).

Efectos adversos. Molestias digestivas leves, cefalea y mareos, poco después de la administración.

Notas terapéuticas. El prazicuantel debe tomarse después de las comidas, tres veces al día, durante 2 días solamente.

Piperazina

Mecanismo de acción. La piperazina es un bloqueante neuromuscular reversible que causa una parálisis flácida en las lombrices, permitiendo su expulsión por acción del peristaltismo gastrointestinal. Apenas tiene efecto sobre el huésped.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La piperazina se utiliza para las infestaciones digestivas por áscaris y oxiuros.

Efectos adversos. Puede producir molestias digestivas y efectos neurotóxicos (mareos).

Notas terapéuticas. Una sola dosis de piperazina es normalmente eficaz para tratar la infección por áscaris; la infestación por oxiuros puede requerir un tratamiento más prolongado (7 días).

Benzimidazoles

Ejemplos de benzimidazoles son los siguientes: mebendazol, tiabendazol y albendazol.

Mecanismo de acción. Los benzimidazoles se unen con una gran afinidad a la proteína dimérica tubulina, impidiendo así la polimerización de los microtúbulos. La despolimerización posterior provoca la rotura completa del microtúbulo.

La selectividad de los benzimidazoles se debe a que son 250-400 veces más potentes en los helmintos que en los tejidos de los mamíferos. El proceso tarda tiempo en hacer efecto y es posible que la lombriz no se expulse durante días.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Los benzimidazoles se utilizan para el tratamiento de la hidatidosis y para gran cantidad de infestaciones por nematodos (v. [tabla 12.6](#)).

Contraindicaciones. Los benzimidazoles no deben administrarse a mujeres gestantes, ya que son teratógenos y embriotóxicos.

Efectos adversos. Molestias digestivas ocasionales. El tiabendazol provoca molestias digestivas más frecuentes, cefalea y mareos. En pocas ocasiones produce hepatotoxicidad grave.

Notas terapéuticas. Los regímenes posológicos de los benzimidazoles varían desde una dosis única para la infestación por oxiuros hasta varias dosis durante 5 días para la triquinosis.

Dietilcarbamazina

Mecanismo de acción. Se desconoce la forma exacta en que la dietilcarbamazina ejerce su efecto filaricida. Se ha propuesto que daña o modifica los parásitos de tal forma que los hace más sensibles a las defensas inmunitarias del huésped.

La dietilcarbamazina mata las microfilarias en la circulación periférica y las lombrices adultas en los vasos linfáticos.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La dietilcarbamazina es el fármaco de elección para la filariasis linfática causada por *Wuchereria bancrofti*, *Loa loa* y *Brugia malayia* (v. [tabla 12.6](#)).

Efectos adversos. Molestias digestivas, cefalea y apatía.

El material procedente de las lombrices dañadas y muertas provoca efectos secundarios alérgicos, como reacciones cutáneas, adenopatías, mareos y taquicardia, que duran entre 3 y 7 días.

Notas terapéuticas. Para reducir la brusca liberación de sustancias peligrosas procedentes de las lombrices muertas se empieza con una dosis inicial baja de dietilcarbamazina, que se va aumentando y se mantiene después durante 21 días.

Ivermectina

Mecanismo de acción. La ivermectina inmoviliza la tenia *Onchocerca volvulus* al causar una parálisis tónica de su sistema muscular periférico. Para ello, potencia el efecto del ácido γ -aminobutírico en la unión neuromuscular de la lombriz.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La ivermectina es el fármaco de elección para *O. volvulus*, que causa la ceguera del río, y puede ser el fármaco más eficaz para la infección crónica por *Strongyloides* (v. [tabla 12.6](#)).

Efectos adversos. Irritación ocular, cambios transitorios en el electrocardiograma y somnolencia. La reacción inmunitaria inmediata a las microfilarias muertas (reacción de Mazzotti) puede ser grave.

Levamisol

Mecanismo de acción. El levamisol estimula los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular y da lugar a una parálisis espástica, con la expulsión de las lombrices en las heces.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Tratamiento de elección para la infección por *Ascaris lumbricoides* (v. [tabla 12.6](#)).

Efectos adversos. Náuseas y vómitos leves.

Vacunaciones

La inmunidad artificial se consigue administrando una vacuna (inmunización activa) o inmunoglobulinas (inmunización pasiva).

La inmunidad activa es la estimulación de los mecanismos inmunitarios para generar anticuerpos mediante la administración de un antígeno como vacuna:

- Virus atenuados vivos (p. ej., rubéola, sarampión, parotiditis epidémica, poliomielitis oral).
- Virus inactivados (p. ej., poliomielitis parenteral, hepatitis A).
- Toxinas bacterianas inactivadas (p. ej., difteria y tétanos).
- Microorganismos manipulados mediante ingeniería genética (p. ej., hepatitis B).

A continuación, el cuerpo genera una respuesta inmunitaria (humoral o celular) que confiere protección contra las bacterias o virus que se han inoculado.

Precauciones antes de la vacunación

No se deben administrar vacunas a pacientes con alergias o reacciones previas, o con una enfermedad febril aguda. No se deben administrar vacunas vivas a pacientes tratados con quimioterapia e inmunodepresores (incluyendo los corticoides) ni a pacientes que hayan recibido recientemente un trasplante de médula ósea.



Resumen del capítulo

- Los antibióticos bactericidas (destruyen bacterias) se deben utilizar a menudo en pacientes inmunodeprimidos.
- Aparece resistencia adquirida cuando las bacterias producen enzimas que inactivan el antibiótico.
- Los antibióticos de amplio espectro son penicilinas, tetraciclinas y cefalosporinas.
- Los antibióticos pueden inhibir la síntesis de proteínas (p. ej., tetraciclinas), de la pared celular (p. ej., glucopéptidos) o de ácidos nucleicos (p. ej., quinolonas).
- El tratamiento de la tuberculosis consiste en cuatro fármacos durante 2 meses (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol), y después dos fármacos durante 4 meses (rifampicina e isoniazida).
- En el tratamiento de la infección por el VIH se utilizan cuatro clases

principales de fármacos: inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la fusión.

- Las vacunas pueden contener virus vivos atenuados, virus inactivados, toxinas bacterianas inactivadas o microorganismos manipulados mediante ingeniería genética.

Cáncer

El cáncer son neoplasias (crecimientos nuevos) malignas que aparecen cuando las células ya no se diferencian de forma ordenada, sino que se multiplican de manera aleatoria. A pesar de su variabilidad, el cáncer comparte las siguientes características:

- Proliferación descontrolada.
- Invasividad local.
- Tendencia a la diseminación (metástasis).
- Cambios de algunos aspectos de la morfología y conservación de otras características de la célula original.

El cáncer es responsable del 20-25% de las muertes en el mundo occidental. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. Estos métodos no son mutuamente excluyentes y a menudo se aplican combinados, por ejemplo, quimioterapia adyuvante después de la extracción quirúrgica de un tumor.

Conceptos de quimioterapia oncológica

Quimioterapia

La quimioterapia oncológica consiste en administrar fármacos que inhiben el crecimiento o que matan las células cancerosas. Los fármacos anticancerosos ideales se dirigen preferentemente a las células malignas respecto a las no malignas. Esto se consigue aprovechando las diferencias moleculares entre ellas.

Nota clínica



Un hombre de 60 años acude con un cuadro de 6 semanas de rectorragia y diarrea. También admite que tiene menos apetito y una pérdida de peso importante, y se siente cansado. Se le deriva para una colonoscopia, que demuestra un crecimiento anómalo en el colon descendente. La biopsia confirma un adenocarcinoma de colon. En las tomografías computarizadas obtenidas para la estadificación no se observan otras áreas de enfermedad. Se realiza una resección quirúrgica del tumor y después recibe quimioterapia adyuvante.

La diferencia más llamativa entre las células cancerosas y las no cancerosas es la aceleración de su velocidad de división celular. Esto sigue siendo una diana habitual para la intervención terapéutica.

Las técnicas de quimioterapia que se utilizan actualmente son las siguientes:

- Terapia citotóxica, que es el procedimiento principal.
- Terapia hormonal.
- Inmunoterapia.

Los tumores malignos difieren en su sensibilidad a la quimioterapia, desde los más sensibles (p. ej., linfomas y carcinomas testiculares), en los que se puede conseguir la curación clínica completa, hasta los resistentes (tumores sólidos en general, por ejemplo, colorrectales y carcinoma epidermoide de pulmón).

El diagnóstico de un cáncer implica un impacto social y emocional muy importante. La caída del pelo y las náuseas son los efectos adversos que más suelen preocupar a los pacientes. En el tratamiento del cáncer se deben tomar muy en serio las náuseas y los vómitos por el gran impacto en la calidad de vida. Los fármacos antieméticos se comentan en el [capítulo 6](#).

Apuntes y sugerencias



La quimioterapia adyuvante se administra después del tratamiento con éxito de un cáncer cuando no se encuentra enfermedad residual, o como profilaxis frente a su reaparición (recidiva).

Quimioterapia citotóxica

Mecanismos de acción

La mayoría de los fármacos citotóxicos afectan a la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y, en consecuencia, a la división celular. Se pueden clasificar de acuerdo con su lugar de acción en el proceso de la síntesis del ADN dentro de la célula tumoral (fig. 13.1). Es decir, los fármacos citotóxicos son más activos sobre las células (tanto normales como malignas) mientras están en su ciclo activo o en proliferación, y menos activos sobre las células que no se dividen.

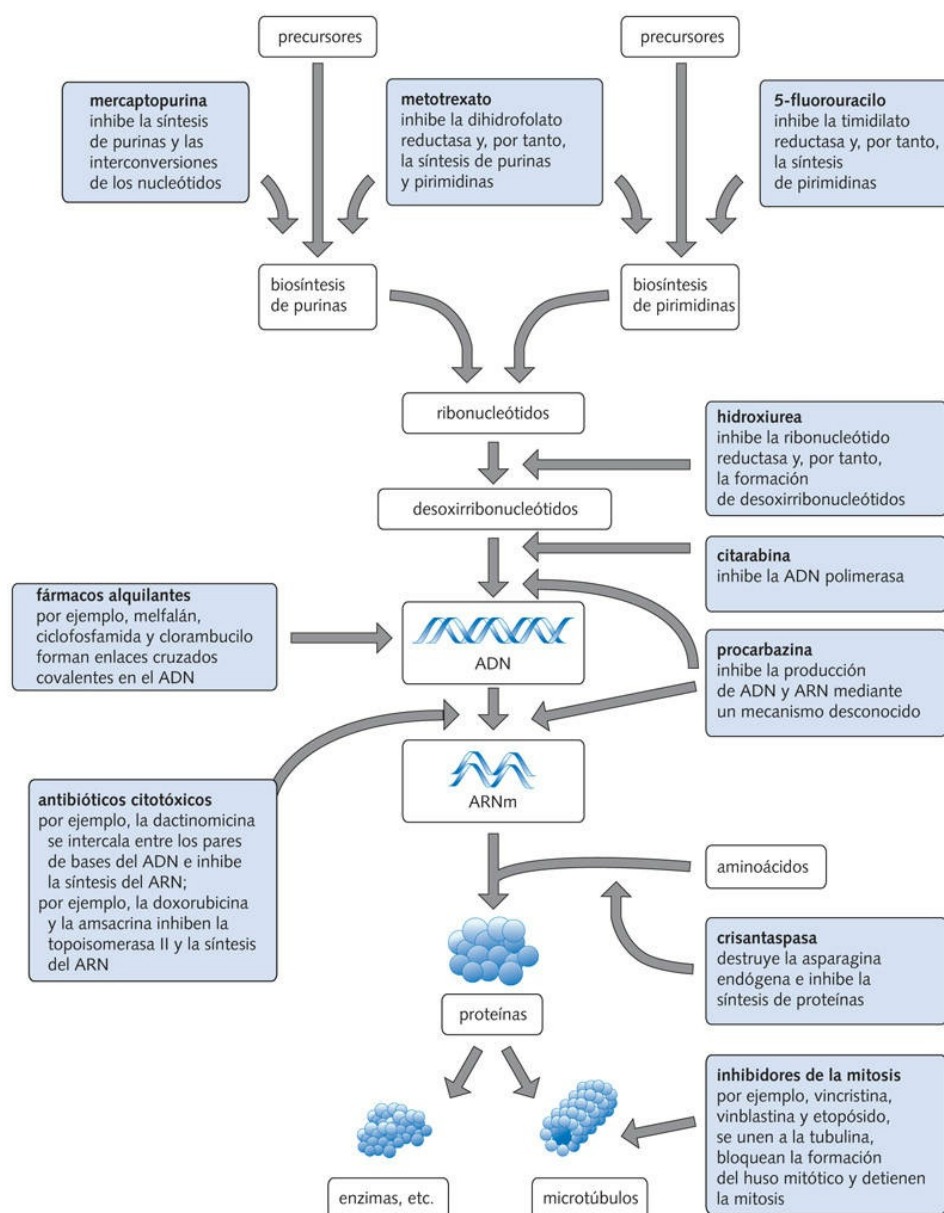


FIG. 13.1 Lugares de acción de los fármacos citotóxicos que actúan sobre las células en división. *ADN*, ácido desoxirribonucleico; *ARN*, ácido ribonucleico;

Algunos fármacos solo son efectivos matando las células durante períodos específicos del ciclo celular en curso y se conocen como fármacos específicos de fase ([fig. 13.2](#)). Otros son citotóxicos en las células durante todo el ciclo celular en curso (p. ej., los fármacos alquilantes) y se conocen como fármacos específicos del ciclo.

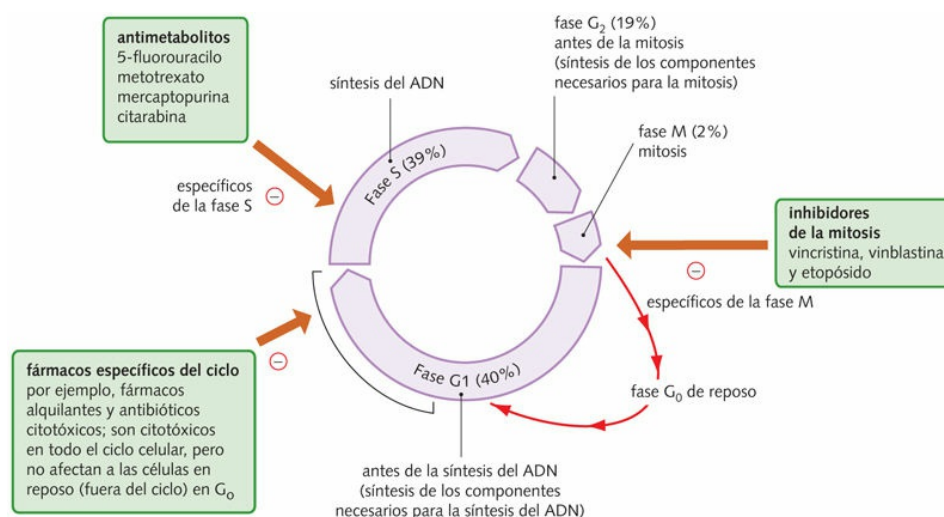


FIG. 13.2 Ciclo celular y lugares de acción de los fármacos específicos de fase. ADN, ácido desoxirribonucleico.

Selectividad

Los fármacos citotóxicos no son tóxicos específicamente para las células cancerosas y la selectividad que muestran es marginal en el mejor de los casos.

Los fármacos citotóxicos afectan a todos los tejidos que se dividen, tanto normales como malignos, y, por tanto, es probable que produzcan una amplia variedad de efectos secundarios generales ([tabla 13.1](#)) relacionados, principalmente, con la inhibición de la división de las células no cancerosas del huésped, en el intestino, la médula ósea, el aparato reproductor y el sistema inmunitario.

Tabla 13.1

Efectos adversos generales de los fármacos citotóxicos

Localización	Efectos
Médula ósea	La mielodepresión puede provocar leucopenia, trombocitopenia y, en ocasiones, anemia, a menudo el efecto secundario limitante de la dosis. Por tanto, el riesgo de hemorragia, inmunodepresión e infección es alto
Tubo digestivo	La inhibición de la división de las células de la mucosa puede producir anorexia, ulceraciones o diarrea. Las náuseas y los vómitos son frecuentes, en especial con los

	fármacos alquilantes y el cisplatino
Piel	La pérdida del pelo (alopecia) puede ser parcial o completa, pero habitualmente es reversible
Heridas	La inhibición de la reproducción celular deteriora la cicatrización de las heridas
Aparato reproductor	Esterilidad, teratogénesis y mutagénesis
Cánceres secundarios	Muchos fármacos citotóxicos son carcinógenos; además de la inmunodepresión que producen por la mielodepresión, puede reducir la actividad inmunitaria de las células displásicas que vayan surgiendo, aumentando el riesgo de desarrollo de algunos tumores después de la quimioterapia

En algunas neoplasias podemos encontrar una selectividad relativa.

- En los tumores malignos hay una proporción mayor de células en fase de proliferación respecto a los tejidos normales.
- Las células normales parecen recuperarse de la inhibición producida por la quimioterapia más deprisa que algunas células tumorales.
- Conocer estos principios y saber que los fármacos citotóxicos eliminan una fracción constante de células, y no un número constante, permite establecer las bases de las pautas de administración de la quimioterapia (fig. 13.3).

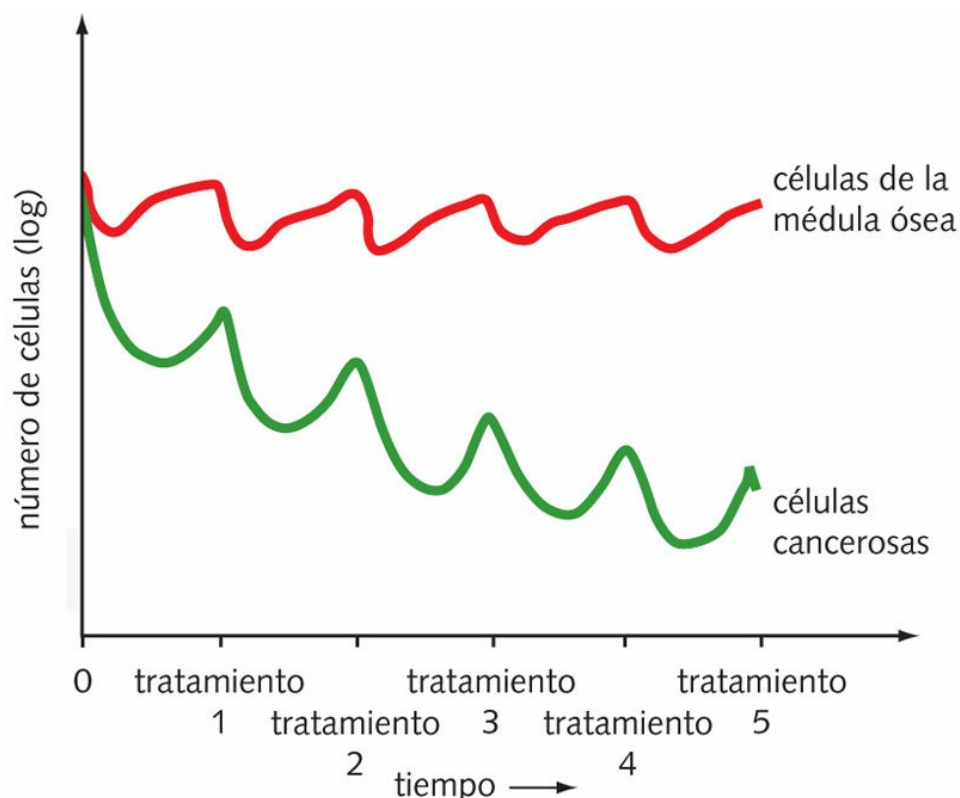


FIG. 13.3 Pauta de administración teórica de fármacos citotóxicos anticancerosos, que permite la recuperación de los tejidos normales.

Resistencia a los fármacos citotóxicos

La resistencia genética a los fármacos citotóxicos puede ser propia de las células tumorales o puede adquirirse durante la quimioterapia, como consecuencia de la selección inducida por los propios fármacos quimioterápicos.

Mecanismos de resistencia genética a los fármacos citotóxicos

Los mecanismos de resistencia genética a los fármacos citotóxicos son los siguientes:

- Anomalías del transporte.
- Disminución de la retención celular/transporte activo fuera de las células.
- Aumento de la inactivación celular (fijación/metabolismo).
- Alteración de la proteína diana.
- Aumento de la reparación del ADN.
- Alteración del procesamiento.

Algunos tumores son relativamente resistentes a la quimioterapia porque se encuentran en los denominados «santuarios farmacológicos». Esto ocurre cuando un tumor se encuentra en un compartimento privilegiado, por ejemplo, dentro de la barrera hematoencefálica o en tumores sólidos grandes, cuando el aporte sanguíneo es insuficiente y la mala difusión limita la penetración del fármaco.

En la práctica clínica, la mejor forma de tratar el cáncer consiste en utilizar combinaciones de fármacos citotóxicos simultáneamente. La teoría es que el ataque desde múltiples lugares con varios fármacos citotóxicos que actúan en lugares bioquímicos diferentes aumentará la eficacia, a la vez que se reduce la probabilidad de aparición de resistencias.

Fármacos citotóxicos

Los fármacos citotóxicos, el grupo principal de fármacos anticancerosos, pertenecen a las siguientes clases (v. [tabla 13.2](#)):

- Fármacos alquilantes.
- Antimetabolitos.
- Antibióticos citotóxicos.
- Inhibidores de la mitosis.
- Compuestos de platino.
- Otros.

Tabla 13.2**Resumen de los tratamientos del cáncer**

Clase de fármaco	Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones	Efectos adversos importantes
Fármaco alquilante	Ciclofosfamida	Efecto pronunciado sobre los linfocitos Inmunodepresor Formación de enlaces cruzados intracatenarios en el ADN	Neoplasias malignas hematológicas	NV Mielodepresión Cistitis hemorrágica
Fármaco alquilante	Procarbazina	Inhibe la síntesis de ADN y ARN Interfiere con la mitosis	Enfermedad de Hodgkin	Hipertensión Reacción con sofocos
Compuesto de platino	Cisplatino	Formación de enlaces cruzados intracatenarios en el ADN	Tumores sólidos (especialmente testículo y ovarios)	Nefrotóxico NV intensos
Antimetabolito	Fluorouracilo	Inhibición de la síntesis del ADN	Carcinoma basocelular	Molestias digestivas Mielotoxicidad
Antimetabolito	Citarabina	Análogo de pirimidinas; inhibe la ADN polimerasa	Leucemia mieloide aguda	Molestias digestivas Mielotoxicidad
Antibiótico citotóxico	Doxorubicina	Inhibe la síntesis de ADN y ARN por la interferencia con la topoisomerasa II	Cáncer de vejiga	NV Mielodepresión Alopecia Cardiotóxica a dosis altas
Alcaloide de la vinca (inhibidor de la mitosis)	Vincristina	Se une a la tubulina e inhibe su polimerización, causando detención en metafase e inhibiendo la mitosis	Neoplasias malignas hematológicas	Mielodepresión leve Neurotóxica → parestias y debilidad Dolor abdominal
Inhibidor de la mitosis	Etopósido	Inhibe la síntesis del ADN por su acción sobre la topoisomerasa II Inhibe la función mitocondrial	Neoplasias malignas hematológicas	Vómitos Alopecia Mielodepresión

Anticuerpo monoclonal	Rituximab	Se une a la proteína CD20 → lisa los linfocitos B	Linfoma	Hipotensión Escalofríos y fiebre Reacción de hipersensibilidad
Anticuerpo monoclonal	Trastuzumab	Se une a la proteína oncogénica HER2	Cáncer de mama que sob reexpresa HER2	
Inhibidor de proteína cinasa	Imatinib	Inhibe la cinasa citoplásmica oncogénica (BCR/ABL) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas	Leucemia mieloide crónica	Molestia digestiva Cefalea Erupción cutánea (puede aparecer resistencia)

ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; NV, náuseas y vómitos.

Nota clínica

Una mujer de 58 años acude a su médico de familia después de que aumentasen su dolor abdominal y las molestias difusas que lleva notando desde hace 4 meses, así como la distensión abdominal, que apareció hace 1 mes. Es derivada al servicio de urgencias, desde donde ingresa. Se obtiene una TC y se le inserta un drenaje para la ascitis, por el que se le toma una muestra de líquido que se envía para citología. La TC muestra masas en los ovarios y el epiplón. El estudio citológico del líquido ascítico indica un adenocarcinoma.

Se realiza una laparotomía para obtener una biopsia peritoneal, que muestra una neoplasia maligna ovárica. El tratamiento consiste en la extirpación del útero (histerectomía), los ovarios (ovariectomía) y el epiplón. Después de la cirugía comienza a recibir un régimen de 6 meses con carboplatino.

Fármacos alquilantes

Ejemplos de fármacos alquilantes son los siguientes: melfalán, ciclofosfamida y clorambucilo.

Mecanismo de acción. Los fármacos alquilantes actúan mediante un grupo alquilo reactivo que reacciona para formar enlaces covalentes con los ácidos nucleicos. Después, se forman enlaces cruzados entre las dos cadenas de ADN, lo que impide la replicación, o la rotura de la cadena de ADN (v. [fig. 13.1](#)).

Vía de administración. El melfalán y la ciclofosfamida, por vía oral e intravenosa.

El clorambucilo, por vía oral.

Indicaciones. El melfalán se utiliza en el mieloma y en algunos tumores sólidos.

La ciclofosfamida se utiliza para tratar varias leucemias y linfomas, y algunos tumores sólidos.

El clorambucilo se utiliza para leucemias, linfomas y cánceres de ovario.

Efectos adversos. La citotoxicidad generalizada es frecuente con los fármacos alquilantes (v. [tabla 13.1](#)). Un metabolito de la ciclofosfamida que se elimina en la orina, la acroleína, puede causar una cistitis hemorrágica grave. Este efecto se puede reducir con una ingesta elevada de líquido (4 l/día).

El daño sobre el proceso de gametogénesis y el desarrollo de leucemias agudas no linfocitarias secundarias es un problema particular de estos fármacos alquilantes. La alopecia también es frecuente.

Antimetabolitos

Ejemplos de antimetabolitos son los siguientes: antagonistas del ácido fólico (p. ej., metotrexato), antipirimidinas (p. ej., fluorouracilo y citarabina) y antipurinas (p. ej., mercaptopurina).

Mecanismo de acción. Los antimetabolitos son análogos de los metabolitos normales y actúan por competición, reemplazando el metabolito natural y, por tanto, alterando los procesos celulares (v. [fig. 13.1](#)).

El metotrexato antagoniza competitivamente la dihidrofolato reductasa e impide la regeneración de los productos intermedios (tetrahidrofolato) esenciales para la síntesis de purinas y timidilato, inhibiendo, por tanto, la síntesis del ADN. En consecuencia, el metotrexato se debe prescribir con ácido fólico.

El fluorouracilo se convierte en un nucleótido pirimidina falso, la fluorodesoxiuridina monofosfato, que inhibe la timidilato sintetasa y altera la síntesis del ADN.

La citarabina se convierte en el espacio intracelular en una forma trifosfato que inhibe la ADN polimerasa.

La mercaptopurina se convierte en un nucleótido purina falso que también altera la síntesis del ADN.

Vía de administración. El metotrexato se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular e intratecal.

El fluorouracilo se administra normalmente por vía intravenosa, aunque puede administrarse por vía oral y tópica.

La citarabina se administra por vía subcutánea, intravenosa e intratecal.

La mercaptopurina se administra por vía oral.

Indicaciones. El metotrexato se utiliza en la leucemia linfoblástica aguda y en el linfoma no Hodgkin. También se emplea en el tratamiento de la psoriasis y la artritis reumatoide (v. [cap. 11](#)).

El fluorouracilo se utiliza para tumores sólidos y algunos tipos de cáncer de piel.

La citarabina se utiliza en la leucemia mieloblástica aguda.

La mercaptopurina se utiliza como tratamiento de mantenimiento en las leucemias agudas.

Efectos adversos. Un efecto secundario frecuente de los antimetabolitos es la

citotoxicidad generalizada (v. [tabla 13.1](#)). El metotrexato puede causar cirrosis hepática, fibrosis pulmonar y depresión de la médula ósea.

Contraindicaciones. El metotrexato está contraindicado en las infecciones agudas y en el embarazo, porque es teratógeno.

Notas terapéuticas. El metotrexato no debe administrarse a personas con insuficiencia hepática o renal significativa. Se debe prescribir ácido fólico junto con el metotrexato.

Antibióticos citotóxicos

La dactinomicina (actinomicina D), la bleomicina y la doxorubicina son ejemplos de antibióticos citotóxicos.

Mecanismo de acción. Los antibióticos citotóxicos actúan principalmente impidiendo la división celular por una acción directa sobre el propio ADN o bloqueando las enzimas que intervienen en la replicación del ADN.

La dactinomicina impide la transcripción interfiriendo con la ácido ribonucleico (ARN) polimerasa.

La doxorubicina inhibe la transcripción y replicación del ADN al inhibir la topoisomerasa II.

La bleomicina actúa fragmentando las cadenas de ADN.

Vía de administración. Intravenosa. La doxorubicina se puede administrar por vía intravesical en el cáncer de vejiga.

Indicaciones. La dactinomicina se utiliza principalmente en tumores pediátricos. La doxorubicina se utiliza en las leucemias agudas, linfomas y varios tumores sólidos. La bleomicina se utiliza para linfomas y algunos tumores sólidos.

Efectos adversos. Citotoxicidad generalizada (v. [tabla 13.1](#)). La doxorubicina produce cardiotoxicidad dependiente de la dosis, debido a un daño irreversible del miocardio mediado por radicales libres. La bleomicina puede causar fibrosis pulmonar, pero prácticamente no causa mielodepresión, al contrario que la doxorubicina y la dactinomicina.

Inhibidores de la mitosis

Ejemplos de inhibidores de la mitosis: alcaloides de la vinca, vincristina, vinblastina y vinorelbina, ixabepilona y etopósido.

Mecanismo de acción. Los inhibidores de la mitosis actúan mediante la unión a la tubulina, inhibiendo la polimerización de los microtúbulos, que es necesaria para formar el huso mitótico. De esta forma, se impide la mitosis y se detiene la división celular en la metafase (v. [fig. 13.1](#)).

Vía de administración. Los alcaloides de la vinca se administran por vía intravenosa, y el etopósido, por vía oral e intravenosa.

Indicaciones. Los inhibidores de la mitosis se utilizan en las leucemias agudas, en los linfomas y en algunos tumores sólidos.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de los inhibidores de la mitosis son consecuencia del hecho de que la polimerización de tubulina es un proceso relativamente indiscriminado, que inhibe otros procesos celulares que afectan

a los microtúbulos y también a la división celular.

Se produce citotoxicidad generalizada (v. [tabla 13.1](#)), excepto en el caso de la vincristina, que produce depresión medular escasa o nula.

También se producen efectos neurológicos y neuromusculares, en especial con vincristina: neuropatía periférica que provoca parestesias, pérdida de reflejos y debilidad. Estos efectos se recuperan, pero lentamente.

Notas terapéuticas. La administración intratecal de los alcaloides de la vinca está contraindicada, ya que normalmente es mortal. La vinorelbina se emplea en el tratamiento del cáncer de mama avanzado cuando han fracasado otros tratamientos, y en el cáncer no microcítico de pulmón avanzado.

Nota clínica



Un pintor de 66 años acude a su médico de familia con un cuadro de disnea y pérdida importante de peso de 4 meses de evolución, con hemoptisis entre cuatro y cinco veces al día desde hace 2 semanas. El paciente también se queja de letargo, dificultad respiratoria en decúbito y aumento del dolor en la columna. Ha fumado 20 cigarrillos al día los últimos 50 años. En la exploración, no se auscultan ruidos respiratorios y el sonido es mate pético a la percusión. También se detecta una linfadenopatía axilar derecha.

Se le deriva para un estudio urgente. La radiografía de tórax demuestra un gran derrame pleural en el lado derecho. La aspiración de ese líquido demuestra la presencia de células malignas. El tejido obtenido en la broncoscopia confirma un carcinoma bronquial de células escamosas. Los escáneres de estadificación demuestran metástasis hepáticas y óseas. Se administra quimioterapia con cisplatino y vinorelbina.

Compuestos de platino

El cisplatino (fármaco de primera generación), el carboplatino (de segunda generación) y, por último, el oxaliplatino (de tercera generación).

Mecanismo de acción. Formación de enlaces cruzados entre las subunidades de ADN, inhibiendo, por tanto, la síntesis, transcripción y función del ADN. Pueden actuar en cualquier fase del ciclo celular.

Indicaciones. El cisplatino se utiliza principalmente para los cánceres de pulmón, cuello uterino, vejiga, testículo y ovario (aunque se prefiere usar carboplatino para el cáncer de ovario).

El carboplatino se utiliza principalmente para el cáncer de ovario avanzado y el cáncer de pulmón (en particular, el de tipo microcítico).

El oxaliplatino se utiliza en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico para tratar el cáncer colorrectal metastásico y como adyuvante en el cáncer de colon.

Contraindicaciones. Embarazo y lactancia materna.

Vía de administración. Intravenosa.

Efectos adversos. El cisplatino puede causar náuseas, vómitos,

nefrotoxicidad, ototoxicidad, neuropatía periférica, hipomagnesemia y mielodepresión.

El carboplatino tiene los mismos efectos adversos que el cisplatino, pero siempre con menor intensidad, con la excepción de la mielodepresión mayor.

El oxaliplatino puede causar neurotoxicidad, problemas digestivos y mielodepresión.

Notas terapéuticas. El ondansetrón (antagonista de receptores 5-HT₃) es eficaz contra las náuseas y los vómitos intensos asociados a las sales de platino.

Apuntes y sugerencias



Se debe garantizar una elevada ingesta de agua cuando se prescribe quimioterapia con cisplatino para prevenir el daño renal. Se debe estudiar periódicamente la audición del paciente porque el cisplatino daña el oído interno. Se deben prescribir antieméticos pautados a los pacientes cuando reciben quimioterapia porque las náuseas y los vómitos son frecuentes, y a menudo llevan a que los pacientes suspendan la quimioterapia.

Inhibidores de múltiples cinasas

Los inhibidores de múltiples cinasas (pazopanib, sunitinib, sorafenib e imatinib) se utilizan, por ejemplo, en el carcinoma de células renales avanzado. Inhiben la transducción de señales inducida por los factores de crecimiento; el factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. El imatinib se utiliza habitualmente para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y la leucemia linfoblástica aguda con positividad del cromosoma Philadelphia. Si los inhibidores de múltiples cinasas no resultan eficaces en el carcinoma de células renales avanzado, se debe valorar el empleo de los inhibidores de la cinasa mTOR (que es la diana de la rapamicina en los mamíferos) (p. ej., everolimus y temsirolimus).

Otros

Varios fármacos quimioterápicos citotóxicos no entran en ninguno de los grupos mencionados anteriormente.

Procarbazona

Mecanismo de acción. La procarbazona es un derivado metilhidracínico con acciones inhibitorias de la monoaminooxidasa y citotoxicidad. Inhibe la síntesis de ADN y ARN por un mecanismo que aún se desconoce (v. [fig. 13.1](#)).

Vía de administración. Oral.

Indicación. La procarbazona se utiliza en el linfoma de Hodgkin.

Efectos adversos. Citotoxicidad generalizada (v. [tabla 13.1](#)). Provoca reacciones adversas si se combina con alcohol.

Notas terapéuticas. La procarbazina forma parte del régimen MOPP (mecloretamina [clormetina], vincristina, procarbazina y prednisona) para el linfoma de Hodgkin.

Hidroxiurea

Mecanismo de acción. La hidroxiurea inhibe la ribonucleótido reductasa y, por tanto, la formación de los desoxirribonucleótidos (v. [fig. 13.1](#)).

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. La hidroxiurea se utiliza para la leucemia mieloide crónica y para la policitemia rubra vera.

Efectos adversos. Citotoxicidad generalizada (v. [tabla 13.1](#)).

Crisantaspasa

Mecanismo de acción. Algunas células tumorales pierden la capacidad de sintetizar asparagina, necesaria como fuente exógena para su crecimiento. Las células normales del huésped sintetizan su propio aminoácido. La crisantaspasa es un preparado de la asparaginasa bacteriana que degrada la asparagina circulante, inhibiendo el crecimiento de algunos tumores, como la leucemia linfoblástica aguda (v. [fig. 13.1](#)).

Vía de administración. Intramuscular y subcutánea.

Indicación. Leucemia linfoblástica aguda.

Efectos adversos. Los efectos secundarios más importantes de la crisantaspasa incluyen toxicidad grave en el hígado y el páncreas. También hay riesgo de depresión del sistema nervioso central (SNC) y anafilaxia.

Notas terapéuticas. Es necesario vigilar periódicamente las funciones orgánicas de los pacientes que reciben crisantaspasa.

Se utilizan muchos otros fármacos antineoplásicos para el tratamiento de tumores malignos, como inhibidores de la cinasa mTOR (tensirolimús y everolimús), amsacrina, altretamina, dacarbazina, mitotano, pentostatina, taxanos, talidomida, inhibidores de la topoisomerasa I y tretinoína. Puede obtener información detallada sobre ellos en el *British National Formulary* (BNF) o en libros de texto especializados.

Terapia hormonal

Hormonas y antihormonas

El crecimiento de algunos tumores es dependiente de las hormonas y puede inhibirse mediante la extirpación quirúrgica de la fuente de la hormona causante, como las gónadas, las suprarrenales o la hipófisis. Sin embargo, cada vez más se prefiere administrar hormonas o antihormonas.

La terapia hormonal puede tener efectos secundarios, cuya naturaleza se puede deducir normalmente de los efectos fisiológicos de la hormona que se administre o antagonice. En general, la terapia endocrinológica tiene la ventaja de que posee menos efectos adversos graves que el tratamiento citotóxico.

Las hormonas utilizadas en la terapia hormonal son las siguientes:

- Los corticoides (v. [cap. 7](#)), por ejemplo, la prednisolona, que inhiben el crecimiento de los cánceres de los tejidos linfoides y la sangre. Además, se utilizan para tratar algunas de las complicaciones del cáncer (p. ej., edema). También son útiles para el tratamiento paliativo de las neoplasias malignas terminales porque elevan el estado de ánimo y estimulan el apetito.
- Los estrógenos (v. [cap. 7](#)), por ejemplo, el dietilestilbestrol, que tienen un efecto antiandrógeno y pueden usarse para suprimir los cánceres de próstata dependientes de andrógenos.
- Los progestágenos (v. [cap. 7](#)), que inhiben el cáncer de endometrio y los carcinomas de próstata y mama.

Antagonistas hormonales

Antagonistas de los estrógenos

Mecanismo de acción. El tamoxifeno y el toremifeno son inhibidores competitivos en los receptores de estrógenos. La inhibición de los efectos estimuladores de los estrógenos suprime la división de las células del cáncer de mama.

Vía de administración. Oral.

Indicaciones. Tratamiento del cáncer de mama metastásico que expresa receptores de estrógenos. Prevención de las recurrencias en mujeres con cáncer de mama temprano que expresa receptores de estrógenos.

Efectos adversos. Náuseas, sofocos, dolor óseo, edema.

Aumento del riesgo de cáncer endometrial, tromboembolia.

Contraindicaciones. Embarazo y lactancia materna.

Notas terapéuticas. El tamoxifeno incrementa el efecto anticoagulante de la warfarina.

Inhibidores de la aromatasa

Mecanismo de acción. El letrozol y el anastrozol son inhibidores de la aromatasa no esteroideos.

El exemestano es un inhibidor de la aromatasa esteroideo.

Los inhibidores de la aromatasa inhiben la acción de la enzima aromatasa, que convierte los andrógenos en estrógenos. Los estrógenos estimulan el tejido mamario y, en consecuencia, el crecimiento del cáncer de mama.

Indicaciones. Tratamiento del cáncer de mama que expresa receptores de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas.

Efectos adversos. Sofocos, sequedad vaginal, anorexia, molestias digestivas, fracturas óseas.

Contraindicaciones. Mujeres premenopáusicas. Cuando se utiliza en mujeres premenopáusicas, la disminución periférica de los estrógenos incrementa la secreción de gonadotropinas, que a su vez estimulan el ovario para que aumente la producción de andrógenos. Esto eleva la cantidad total de estrógenos, lo que estimula el crecimiento del tejido mamario y del cáncer de mama.

Nota clínica



En las mujeres premenopáusicas los ovarios producen la mayor parte de los estrógenos, mientras que en las mujeres posmenopáusicas los estrógenos se producen en los tejidos periféricos mediante la conversión de los andrógenos por la enzima aromatasa. Por tanto, los inhibidores de la aromatasa solo se deben prescribir en mujeres posmenopáusicas.

Antagonistas de los andrógenos

Los antagonistas de los andrógenos, como la flutamida, la bicalutamida y el acetato de ciproterona, inhiben el cáncer de próstata dependiente de andrógenos. Los efectos adversos incluyen ginecomastia, pérdida de peso y disminución de la libido.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) (p. ej., gonadorelina, goserelina, buserelina) estimulan la producción de estrógenos y testosterona de una manera no fisiológica, lo que lleva a la interrupción de los sistemas de retroalimentación hormonal endógenos y a la reducción de la producción de testosterona y estrógenos. Se utilizan en el tratamiento de los cánceres de próstata y mama. Sus efectos adversos incluyen ginecomastia.

- El degarelix es un antagonista de la GnRH que compite con la GnRH endógena y se une reversiblemente a los receptores de GnRH de la hipófisis. Esto bloquea la liberación de hormona luteinizante (LH) y hormona estimuladora de los folículos (FSH), lo que suprime la liberación de testosterona desde los testículos y, en consecuencia,

reduce el crecimiento del cáncer de próstata.

Inmunoterapia

El tratamiento inmunoterápico del cáncer deriva de la observación de que, en ocasiones, algunas infecciones bacterianas han provocado la regresión del cáncer, es decir, por inmunoestimulación indirecta. La inmunoterapia supone utilizar tratamientos que utilizan el sistema inmunitario del cuerpo para estimular una respuesta al cáncer (es decir, la diana del fármaco está en algunas células que intervienen en el sistema inmunitario: células CD20 o células productoras de interleucinas).

Los procedimientos de inmunoterapia son los siguientes:

- Uso de vacunas, por ejemplo, bacilo de Calmette Guérin (BCG), para proporcionar una inmunoestimulación inespecífica (p. ej., en el tratamiento del cáncer de vejiga).
- Se ha visto que el virus del papiloma humano (VPH) es un factor causal en la mayor parte de los casos de cáncer cervical. Se ha implicado a las cepas 6, 11, 16 y 18 del VPH en la mayor parte de los casos de cáncer cervical, por lo que se las ha incorporado a vacunas contra el cáncer cervical, que recientemente se han introducido en un programa de vacunación nacional y se administran a niñas de 12 a 13 años.
- Uso de vacunas específicas, preparadas utilizando células tumorales procedentes de cánceres parecidos, que intentan crear una respuesta inmunitaria adaptativa frente al cáncer. Un ejemplo de inmunoterapia celular autóloga es sipuleucel-T, la primera «vacuna contra el cáncer» aprobada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.
- Inmunoestimulación con fármacos como el levamisol.
- Uso de citocinas para regular la respuesta inmunitaria, de manera que se aborde favorablemente el cáncer. Las citocinas utilizadas son las siguientes: interferón α , interleucina (IL)-2 y factor de necrosis tumoral. La aldesleucina es un fármaco compuesto por IL-2 utilizado para el tratamiento del carcinoma renal metastásico, mediante inyección subcutánea.
- Uso de factores estimulantes de las colonias, de origen recombinante, para reducir el grado y la duración de la neutropenia después de la quimioterapia citotóxica.
- El factor estimulante de las colonias de granulocitos recombinante humano (rh-G-CSF; filgrastim) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF; molgramostim) favorecen el desarrollo de sus células progenitoras hematopoyéticas respectivas en la médula ósea. Su uso eleva la cifra de leucocitos cuando la quimioterapia citotóxica ha sido eficaz, aunque no se ha demostrado que mejoren las tasas globales de supervivencia.

- Uso de anticuerpos monoclonales (MAb, por su nombre en inglés, *monoclonal antibodies*) específicos del tumor para dirigir los fármacos específicamente contra las células cancerosas; (v. a continuación).

Anticuerpos monoclonales

Ejemplos son: rituximab, alemtuzumab, cetuximab, trastuzumab y ofatumumab.

Mecanismo de acción. Los MAb reconocen proteínas específicas que se encuentran en la superficie de la célula tumoral y se unen a ellas. Después, pueden activar el sistema inmunitario para destruir la célula tumoral o pueden unirse a un fármaco antitumoral o a una sustancia radioactiva, que puede dirigirse contra las células seleccionadas. El desarrollo de MAb que actúan sobre ligandos que se sobreexpresan en algunos tipos tumorales es un campo en rápida expansión. Al actuar sobre factores que se sobreexpresan en las células tumorales, la terapia es más personalizada para el paciente y mejora la probabilidad de un tratamiento eficaz con menos efectos adversos, al contrario de la mayor parte de los otros fármacos citotóxicos que se han utilizado habitualmente. Esto es así porque los productos biológicos solo se deben utilizar en los pacientes cuyos tumores expresan la correspondiente proteína diana que reconoce el anticuerpo. El tratamiento con enzimas y profármacos dirigido por anticuerpos (ADEPT) utiliza MAb para transportar las enzimas directamente hasta las células tumorales. Entonces se administra un profármaco citotóxico, que solo se activa en las células que contengan la enzima, con lo que se consigue un tratamiento dirigido contra las células tumorales, pero no contra las células normales.

Indicaciones.

- El trastuzumab está aprobado para el cáncer de mama metastásico en pacientes que sobreexpresan el receptor del factor 2 de crecimiento epidérmico (EGFR) humano (HER2).
- El cetuximab (actúa sobre el EGFR) está aprobado en combinación con el irinotecán para el cáncer colorrectal metastásico que sobreexpresa receptores del factor de crecimiento epidérmico.
- Cáncer no microcítico de pulmón. Algunos sobreexpresan EGFR y se han encontrado mutaciones de este receptor; actualmente se utiliza el MAb gefitinib en lugar de la quimioterapia en los pacientes con estas mutaciones.
- El basiliximab y el daclizumab son MAb dirigidos contra los linfocitos T, cuya proliferación impiden.
- El rituximab actúa sobre los linfocitos B y se utiliza en el tratamiento del linfoma no Hodgkin y en el linfoma difuso de células B grandes.
- El rituximab produce la lisis de los linfocitos B por su efecto sobre la proteína CD20 y también sensibiliza las células resistentes a otros quimioterápicos. Se administra en infusión para el tratamiento del

linfoma.

- El bevacizumab neutraliza el factor de crecimiento endotelial vascular y así previene la angiogénesis que es crucial para la supervivencia del tumor. Se utiliza para el tratamiento del cáncer colorrectal.

Contraindicaciones. Disnea intensa en reposo y lactancia materna.

Vía de administración. Intravenosa.

Efectos adversos. Reacciones de hipersensibilidad, escalofríos, fiebre, cardiotoxicidad, hipotensión, síntomas digestivos, obstrucción de vías respiratorias, dolores y molestias generales.

El futuro de la medicina personalizada

Los nuevos productos terapéuticos que actúan sobre determinados oncogenes y vías patogénicas parecen ser el futuro. En la actualidad, en los pacientes diagnosticados con tumores frecuentes se pueden realizar más estudios de receptores en el tejido canceroso. En estos casos se pueden utilizar tratamientos farmacológicos que puedan actuar sobre determinados tipos de receptores de cáncer presentes en el tejido tumoral, en lugar de los medicamentos citotóxicos genéricos utilizados previamente, lo que reduce el perfil de efectos adversos y mejora las tasas de curación y supervivencia. Entre estos tratamientos están terapias no citotóxicas (p. ej., inhibidores de tirosina cinasas, MAb contra proteínas de la superficie celular y activación de la propia inmunidad del paciente para que actúe sobre las células cancerosas).

Por ejemplo, las pacientes con cáncer de mama dependiente de estrógenos responden mejor que las que tienen cáncer de mama no dependiente de estrógenos si se las trata con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasas. Las pacientes con cáncer de mama que expresa receptores HER2 pueden recibir tratamiento con trastuzumab, que es una forma de tratamiento inmunitario. De manera similar, los pacientes con cáncer de pulmón que tienen una mutación de EGFR pueden recibir erlotinib en lugar del tratamiento con quimioterapia genérica, con la amplia variedad de efectos adversos que esta causa. Más recientemente se ha aprobado el nivolumab, un anticuerpo contra el ligando de muerte programada 1 (PDL1), para el tratamiento del melanoma avanzado.

Estas nuevas formas de inmunoterapias son muy prometedoras para el tratamiento de varios tumores, particularmente porque son menos tóxicas que la terapia citotóxica actual. Sin embargo, son costosas, lo que limita su uso.

Resumen del capítulo

- La intervención terapéutica en el cáncer se dirige a inhibir o reducir el crecimiento acelerado de la división celular que lleva a la neoplasia maligna.
- La quimioterapia citotóxica causa efectos adversos por la inhibición de la división de las células no cancerosas del huésped (especialmente en el intestino, la médula ósea y el sistema inmunitario).
- Los antibióticos citotóxicos incluyen la doxorubicina y la bleomicina.
- La mercaptopurina se convierte en un nucleótido purínico fraudulento que interrumpe la síntesis del ADN.
- La terapia endocrina generalmente es menos tóxica que la quimioterapia.

- Los pacientes cuyo tejido tumoral expresa determinados receptores pueden recibir terapia con fármacos dirigidos.

Preguntas de elección múltiple

Capítulo 1. Introducción a la farmacología

1. Un hombre de 30 años es diagnosticado de tuberculosis y se inicia el tratamiento con rifampicina e isoniazida durante 2 meses.
¿Cuál de los siguientes fármacos se verá afectado por la inducción enzimática asociada a este tratamiento?
 - A. Alopurinol.
 - B. Ciclosporina.
 - C. Fenitoína.
 - D. Salbutamol.
 - E. Warfarina.
2. Una mujer de 80 años presenta una sepsis grave secundaria a una infección torácica. Necesita antibióticos. ¿Cuál es la vía más directa para administrar el fármaco?
 - A. Intramuscular.
 - B. Intravenosa.
 - C. Oral.
 - D. Rectal.
 - E. Subcutánea.
3. Un varón voluntario sano está dispuesto a participar en el desarrollo de un nuevo fármaco. ¿En qué fase del desarrollo del fármaco se le incluirá?
 - A. Preclínico.
 - B. Fase 1.
 - C. Fase 2.
 - D. Fase 3.
 - E. Fase 4.
4. ¿Cuál de los siguientes fármacos es agonista de los receptores β ?
 - A. Isoproterenol.
 - B. N-acetil-P-aminofenol.
 - C. Paracetamol.
 - D. Clorhidrato de proguanilo.
 - E. Sintometrina.
5. ¿Cuál de los siguientes es un ejemplo de un receptor acoplado a proteína G?
 - A. Receptor β_2 -adrenérgico.
 - B. Receptor de insulina.
 - C. Receptor nicotínico de acetilcolina.

- D. Receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).
- E. Receptor de esteroides.

Capítulo 2. Sistema nervioso periférico

1. Un hombre de 60 años presenta disuria, polaquiuria, dolor lumbar y fiebre. Se le diagnostica pielonefritis y se inicia el tratamiento con antibióticos. Sin embargo, desarrolla un shock séptico y se le debe intubar y llevar a la unidad de cuidados intensivos. Lamentablemente, después de la intubación con un bloqueante neuromuscular, la parálisis persiste. ¿Qué fármaco es el responsable de este efecto adverso?
 - A. Ciprofloxacino.
 - B. Amoxicilina-clavulánico.
 - C. Gentamicina.
 - D. Paracetamol.
 - E. Trimetoprima.
2. Un hombre de 52 años ingresa para una intervención quirúrgica rutinaria. El anestesta le administra anestesia para asegurarse de que sus músculos estén paralizados durante la operación.

¿Cuál de los siguientes fármacos es un bloqueante neuromuscular despolarizante que se utiliza frecuentemente durante la inducción de la anestesia?

 - A. Atracurio.
 - B. Toxina botulínica.
 - C. Hemicolinio.
 - D. Suxametonio.
 - E. Vecuronio.
3. Una mujer de 35 años consulta por un cuadro de 2 meses de debilidad muscular y fatiga temprana, particularmente al final del día. Se cansa cuando se cepilla los dientes por la noche. Los estudios realizados hasta la fecha no han sido concluyentes. ¿Qué fármaco se puede utilizar para establecer el diagnóstico?
 - A. Alcuronio.
 - B. Edrofonio.
 - C. Neostigmina.
 - D. Pancuronio.
 - E. Suxametonio.
4. Una mujer de 25 años consulta por episodios de ansiedad, sudoración, temblor y palpitaciones, asociados a hipertensión grave. Actualmente su presión arterial es 190/90 mmHg y su frecuencia cardíaca es 110 latidos por minuto. Se sospecha un feocromocitoma. ¿Cuál es la forma más adecuada de tratar su hipertensión de forma aguda?
 - A. Propranolol oral.
 - B. Labetalol intravenoso (i.v.).
 - C. Fentolamina i.v.

- D. Fenoxibenzamina oral.
 - E. Atropina i.v.
5. A un hombre de 60 años se le prescriben fármacos para su hiperplasia benigna de próstata y su médico general encuentra una mejoría de su presión arterial. ¿Qué antihipertensivo actúa como antagonista de los receptores α_1 -adrenérgicos?
- A. Clonidina.
 - B. Labetalol.
 - C. Fenilefrina.
 - D. Prazosina.
 - E. Propranolol.
6. Una mujer de 24 años con asma ha iniciado recientemente el tratamiento con un inhalador que contiene bromuro de ipratropio. ¿Cuál de los siguientes síntomas o signos se puede relacionar con el mecanismo de acción del bromuro de ipratropio?
- A. Visión borrosa.
 - B. Bradicardia.
 - C. Aumento de la salivación.
 - D. Pupilas puntiformes.
 - E. Polaquiuria.

Capítulo 3. Aparato respiratorio

1. Una mujer de 40 años acude al servicio de urgencias con un cuadro de 2 días de disnea progresiva. Normalmente tiene un flujo espiratorio máximo medio de 450 l por minuto y recibe tratamiento habitual con inhaladores con salmeterol y fluticasona, aunque hace varios días se le acabaron todos los medicamentos. En la exploración está alerta, con una frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto. Tiene sibilancias polifónicas bilaterales generalizadas y su flujo espiratorio máximo es 140 l por minuto. Ya ha recibido nebulizadores de salbutamol e ipratropio en el servicio de urgencias, con una respuesta mínima.

¿Cuál sería el siguiente paso más adecuado en el tratamiento de esta paciente?

- A. Budesónida e ipratropio inhalados.
- B. Budesónida inhalada y magnesio intravenoso (i.v.).
- C. Budesónida inhalada, magnesio i.v. y teofilina i.v.
- D. Continuar con los nebulizadores y añadir hidrocortisona i.v. y magnesio i.v.
- E. Salmeterol e ipratropio inhalados, metilprednisolona i.v. y teofilina i.v.

2. Un hombre de 30 años con asma acude a su médico general porque está preocupado por haber tosido por la noche al menos 3 veces por semana en los últimos meses. Recientemente también ha tenido sibilancias y disnea al jugar al fútbol, a pesar de usar habitualmente su inhalador de salbutamol. Por lo demás se ha encontrado bien. Sus medicamentos habituales incluyen salbutamol 100 µg, 2 inhalaciones a demanda, y beclometasona 200 µg, 2 inhalaciones dos veces al día. En la exploración, sus constantes vitales están dentro de los límites normales y la auscultación torácica no muestra alteraciones.

¿Cuál sería el siguiente paso más adecuado en el tratamiento del paciente?

- A. Continuar con el inhalador de salbutamol y añadir un inhalador con una combinación a dosis fija de budesónida y formoterol, y añadir un ciclo corto de antibióticos orales.
- B. Continuar con los inhaladores de salbutamol y beclometasona.
- C. Continuar con los inhaladores actuales e iniciar el tratamiento antibiótico por una infección torácica.
- D. Continuar con el inhalador de salbutamol y aumentar la dosis del inhalador de beclometasona.
- E. Continuar con el inhalador de salbutamol y añadir un inhalador con una combinación a dosis fija de propionato

de fluticasona y salmeterol.

3. Una mujer de 59 años que ha fumado aproximadamente 15 cigarrillos al día durante los últimos 40 años consulta por padecer disnea intermitente y un cuadro de 3 meses de tos con expectoración. Se establece un diagnóstico de EPOC en base a la historia clínica, la exploración y las pruebas de función respiratoria. Se inicia el tratamiento con ipratropio. Durante el invierno tiene varias agudizaciones y acude a su médico de cabecera con disnea persistente. Su FEV₁ es del 55%.

¿Cuál de las siguientes opciones no sería adecuada?

- A. Aconsejar el abandono del tabaco.
- B. Ofrecer la vacunación antineumocócica.
- C. Añadir un antagonista muscarínico de acción prolongada (AMAP).
- D. Añadir un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP).
- E. Añadir un agonista β_2 de acción corta (ABAC).

4. Una mujer de 60 años ingresa con tos y expectoración verde, disnea y sibilancias. Es actualmente fumadora y sus medicamentos habituales incluyen un inhalador de ipratropio y otro de propionato de fluticasona y salmeterol. Ha ingresado varias veces en el hospital con agudizaciones e insuficiencia respiratoria de tipo II. Su médico general le administra una dosis de claritromicina oral.

En la exploración parece disneica, la frecuencia cardíaca es 120 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria es 35 respiraciones por minuto, la saturación de oxígeno es del 85%, la temperatura, 37,2 °C y la presión arterial, 135/80 mmHg. Se auscultan crepitantes en la base derecha.

¿Cuál de las siguientes opciones es adecuada en el tratamiento inmediato?

- A. 15 l de oxígeno, continuar la claritromicina oral, añadir prednisolona oral e ipratropio nebulizado.
- B. Oxígeno controlado, continuar con la claritromicina oral, añadir prednisolona oral, ipratropio nebulizado y teofilina intravenosa (i.v.).
- C. Oxígeno controlado, continuar con la claritromicina oral, añadir prednisolona oral e ipratropio nebulizado.
- D. 15 l de oxígeno, continuar con la claritromicina oral, añadir prednisolona oral, ipratropio nebulizado y teofilina i.v.
- E. Continuar con la claritromicina oral, añadir prednisolona oral, ipratropio nebulizado y teofilina i.v.

5. Un hombre de 40 años acude a su médico general por presentar prurito ocular, producción excesiva de moco nasal y bloqueo nasal siempre que visita a su novia, que tiene un perro; este cuadro le ha causado problemas el último mes. Sus antecedentes médicos incluyen

diabetes de tipo 2, hipertensión y asma.

¿Qué fármaco sería inadecuado para los síntomas de este paciente?

- A. Cetirizina oral.
- B. Clorfeniramina oral.
- C. Efedrina oral.
- D. Efedrina nasal.
- E. Glucocorticoide nasal.

Capítulo 4. Aparato cardiovascular

1. Una mujer de 29 años consulta durante el segundo trimestre de su embarazo. Acude a su médico general por presión arterial elevada. ¿Qué fármaco se le puede administrar para tratar la hipertensión?
 - A. Bisoprolol.
 - B. Furosemida.
 - C. Losartán.
 - D. Metildopa.
 - E. Ramipril.
2. Una mujer de 75 años consulta por un cuadro agudo de disnea. Tiene tos con esputo espumoso de color rosa. En la exploración tiene edema periférico y elevación de la presión venosa yugular (PVY). Ha tenido un infarto de miocardio hace 2 semanas. Se le diagnostica un edema pulmonar agudo secundario a insuficiencia cardíaca derecha. ¿Cuál de los siguientes fármacos será más eficaz en la descarga de líquido?
 - A. Bendroflumetiazida.
 - B. Bumetanida.
 - C. Furosemida.
 - D. Trinitrato de glicerilo.
 - E. Morfina.
3. Un hombre de 60 años acude al servicio de urgencias con dolor torácico opresivo central irradiado al brazo izquierdo, que comenzó súbitamente hace 1 hora. Tiene náuseas y disnea, cuya intensidad valora en 10/10. Sus antecedentes médicos incluyen angina, hipertensión y colesterol elevado. No se le conocen alergias. Se le diagnostica un infarto de miocardio (IM) y se le prescriben los fármacos siguientes. ¿Cuál de los siguientes fármacos tiene como mecanismo de acción la inhibición del ADP?
 - A. Ácido acetilsalicílico.
 - B. Clopidogrel.
 - C. Fondaparinux.
 - D. Sulfato de morfina.
 - E. Heparina no fraccionada.
4. Un hombre afrocaribeño de 48 años acude a su médico general para una exploración médica rutinaria para su seguro laboral y se observa que tiene una presión arterial (PA) de 152/92 mmHg. En las mediciones posteriores, la PA se mantiene por encima de 140/90 mmHg. Tiene asma leve. ¿Cuál de los siguientes fármacos sería adecuado como tratamiento inicial de su hipertensión?

- A. Inhibidor de la ECA.
 - B. β -bloqueante.
 - C. Antagonista de los canales del calcio.
 - D. Diurético del asa.
 - E. Diurético tiazídico.
5. Un hombre de 48 años comienza el tratamiento con lisinopril por su hipertensión. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta sobre los inhibidores de la ECA?
- A. Hay riesgo de hipopotasemia.
 - B. La tos es un efecto adverso infrecuente.
 - C. Se debe tener precaución si el paciente presenta diarrea y vómitos.
 - D. Los inhibidores de la ECA producen insuficiencia hepática.
 - E. Hacen falta análisis de sangre cada 6 meses.
6. Un hombre de 65 años acude al hospital por sufrir letargo y debilidad generalizada. Tiene hipertensión y habitualmente toma ramipril y amlodipino. Recientemente ha tenido un brote de su artrosis y ha tomado ibuprofeno pautado en la última semana. Acude a su médico para una revisión general y los análisis de sangre muestran una elevación del potasio y lesión renal aguda. Hace un mes los resultados de los análisis de sangre eran normales.
- ¿Qué debe recomendar el médico general al paciente que haga?
- A. Suspender el amlodipino.
 - B. Suspender el ibuprofeno.
 - C. Suspender el ramipril.
 - D. Suspender el ibuprofeno y el amlodipino.
 - E. Suspender el ibuprofeno y el ramipril.
7. A una mujer de 55 años que toma bisoprolol y warfarina por sufrir fibrilación auricular se le realiza un análisis de sangre sistemático para medir el cociente normalizado internacional (INR). El resultado del INR es 6,5 (intervalo previsto: 2-3). No ha tenido hemorragias y se encuentra bien. Sin embargo, admite que el fin de semana ha bebido más alcohol de lo habitual.
- ¿Cuál es el siguiente paso más adecuado?
- A. Suspender el bisoprolol y volver a medir el INR.
 - B. Administrar vitamina K y volver a medir el INR.
 - C. Reducir la dosis de warfarina hasta 2 mg al día y volver a medir el INR.
 - D. Aumentar la warfarina hasta 5 mg al día y volver a medir el INR.
 - E. Omitir la warfarina durante al menos 2 días y volver a medir el INR.
8. Una mujer de 60 años consulta por tener los tobillos hinchados y sufrir estreñimiento. Toma ramipril para la hipertensión, verapamilo

para el control de la frecuencia y rivaroxabán como anticoagulante por la fibrilación auricular y recientemente ha empezado a tomar furosemida por sospecha de insuficiencia cardíaca, pero su ecocardiograma es normal. También toma simvastatina para la hipercolesterolemia.

¿Qué fármaco podría ser responsable de sus síntomas?

- A. Furosemida.
- B. Ramipril.
- C. Rivaroxabán.
- D. Simvastatina.
- E. Verapamilo.

9. Una mujer de 65 años tiene hipercolesterolemia y un riesgo de enfermedad cardiovascular a los 10 años mayor del 20%. El médico general quiere iniciar el tratamiento con simvastatina. ¿Cuál de los siguientes parámetros es el más importante que se debe monitorizar antes de prescribir simvastatina?

- A. Presión arterial.
- B. Creatinina cinasa.
- C. Biopsia muscular.
- D. Transaminasas hepáticas séricas (alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa).
- E. Peso.

10. A una mujer de 82 años con antecedentes de fibrilación auricular se le prescribe warfarina y acude al servicio de urgencias con un episodio de epistaxis. Su INR es 7,2. Una semana antes inició un ciclo de antibióticos orales para tratar una infección torácica.

¿Cuál de los siguientes antibióticos cree usted que tiene más probabilidad de habersele prescrito?

- A. Amoxicilina.
- B. Amoxicilina-clavulánico.
- C. Claritromicina.
- D. Ampicilina.
- E. Trimetoprima.

11. Una mujer de 70 años consulta por padecer insuficiencia cardíaca y quiere saber qué medicamentos se asocian a una reducción demostrada de la mortalidad.

¿Cuál de los siguientes medicamentos tiene este efecto beneficioso en los pacientes con insuficiencia cardíaca?

- A. Inhibidores de la ECA.
- B. Antagonistas del receptor de la angiotensina.
- C. Glucósidos cardíacos.
- D. Antagonistas de los canales del calcio.
- E. Diuréticos del asa.

Capítulo 5. Riñón y aparato urinario

1. ¿En qué parte de la nefrona se secreta sobre todo el potasio?
 - A. Túbulo contorneado distal.
 - B. Glomérulo.
 - C. Aparato yuxtaglomerular.
 - D. Asa de Henle.
 - E. Túbulo proximal.
2. Un hombre de 60 años con hipertensión acude a una revisión con su médico de cabecera. Actualmente toma amlodipino, pero sigue teniendo elevada la presión arterial. No tolera los inhibidores de la ECA, por lo que su médico general le prescribe bendroflumetiazida. ¿Cuál de las siguientes complicaciones debe tener en cuenta el médico general?
 - A. Hiperpotasemia.
 - B. Hipernatremia.
 - C. Hiperuricemia.
 - D. Hipocalcemia.
 - E. Hipomagnesemia.
3. Una paciente de 60 años ingresa con disnea progresiva, ortopnea y edema en las piernas en los últimos 3 días. No tiene antecedentes médicos y no toma medicamentos habitualmente. Tiene crepitantes en los dos campos medios, con elevación de la presión venosa yugular y edema con fóvea en las dos piernas. El análisis de sangre es normal. ¿Cuál de los siguientes diuréticos es el más correcto para el tratamiento inicial?
 - A. Amilorida.
 - B. Indapamida.
 - C. Bumetanida.
 - D. Furosemida.
 - E. Espironolactona.
4. Un paciente de 74 años se recupera de un ictus isquémico que tuvo hace 1 semana. Tiene hipertensión y toma amlodipino. También toma furosemida y espironolactona por tener insuficiencia cardíaca. Ha empezado a tomar ácido acetilsalicílico y simvastatina como profilaxis secundaria.

Los análisis de sangre muestran:

Na 140 (135-145 mmol/l).

K 6,2 (3,5-5 mmol/l).

Urea 3,2 (3-7 mmol/l).

Creatinina 78 (60-125 μ mol/l).

¿Qué fármaco tiene más probabilidad de causar la hiperpotasemia?

- A. Amlodipino.

- B. Ácido acetilsalicílico.
 - C. Furosemida.
 - D. Espironolactona.
 - E. Simvastatina.
5. Un hombre de 66 años acude a la consulta por padecer mareo e inestabilidad al levantarse por las mañanas. Recientemente ha empezado a tratarse la HBP, después de notar flujo urinario débil y dificultad al comenzar a orinar, con antígeno prostático específico normal. En el tacto rectal se apreció una próstata agrandada y lisa. ¿Cuál de los siguientes medicamentos tiene más probabilidad de ser responsable de sus síntomas actuales?
- A. Betanecol.
 - B. Doxazosina.
 - C. Duloxetina.
 - D. Finasterida.
 - E. Oxibutinina.
6. Una mujer de 55 años consulta por padecer síntomas de incontinencia con tenesmo. Su médico general le plantea comenzar a tomar oxibutinina y le informa de los efectos adversos. ¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso de la oxibutinina?
- A. Diarrea.
 - B. Hipoglucemia.
 - C. Visión borrosa.
 - D. Hipotensión.
 - E. Exceso de salivación.
7. Un paciente diabético de 45 años consulta por padecer disfunción eréctil y solicita tratamiento. ¿Cuál de los siguientes es el tratamiento más adecuado?
- A. Sildenafil intracavernoso.
 - B. Alprostadilo oral.
 - C. Papaverina oral.
 - D. Sildenafil oral.
 - E. Papaverina tópica.
8. Una mujer de 62 años con antecedentes de infarto de miocardio es diagnosticada de insuficiencia cardíaca leve y se inicia un tratamiento con furosemida.
- ¿Cuál de los siguientes parámetros es el más importante que se debe monitorizar en el medio ambulatorio?
- A. Presión arterial.
 - B. Hemograma completo.
 - C. Frecuencia cardíaca.
 - D. Electrolitos séricos.
 - E. Sodio urinario.

Capítulo 6. Aparato digestivo

1. Un hombre de 29 años consulta con su médico general por sufrir dolor abdominal epigástrico y reflujo, con vómitos ocasionales. Tiene un cuadro de 2 meses de diarrea con hasta 5 episodios al día. Refiere astenia y pérdida de algo más de 3 kg en el mes previo. Es bebedor social de 3-4 copas de alcohol los fines de semana y es fumador ocasional con sus amigos. Recientemente ha tomado ibuprofeno durante 1 semana por sufrir dolor en el tobillo izquierdo después de una lesión jugando al fútbol. Un año antes tomó triple tratamiento por una pequeña úlcera péptica gástrica. Cuando le ve el digestólogo encuentra que tiene varias úlceras de diversos tamaños en el estómago, el duodeno y el yeyuno.
¿Cuál es el diagnóstico?
 - A. Ulceración péptica inducida por el alcohol.
 - B. Ulceración péptica inducida por un gastrinoma.
 - C. Ulceración péptica inducida por *H. pylori*.
 - D. Ulceración péptica inducida por AINE.
 - E. Ulceración péptica inducida por el tabaco.
2. Un hombre de 65 años acude a su médico general para una revisión rutinaria. En la exploración se encuentra que tiene aumento del tamaño del tejido mamario. Refiere que no bebe alcohol y no se sabe que tenga problemas hepáticos. Durante muchos años ha tomado habitualmente medicación por dispepsia. ¿Cuál de los siguientes medicamentos tiene más probabilidad de ser el responsable?
 - A. Clorhidrato de aluminio.
 - B. Amoxicilina.
 - C. Ranitidina.
 - D. Misoprostol.
 - E. Omeprazol.
3. Una mujer de 67 años acude al servicio de urgencias por epistaxis. Una semana antes acudió a su médico general, que le prescribió más medicamentos para tratar su ERGE crónica. Se sabe que tiene fibrilación auricular y toma warfarina.
¿Qué medicamento es probable que haya prescrito su médico general y que cause la epistaxis?
 - A. Quelato de bismuto.
 - B. Cimetidina.
 - C. Carbonato de magnesio.
 - D. Misoprostol.
 - E. Omeprazol.
4. Un hombre de 65 años en tratamiento por un carcinoma pancreático consulta por padecer náuseas y vómitos. Vomita alimentos no

digeridos y se siente lleno muy rápidamente. ¿Cuál de los siguientes tratamientos es el más útil para los vómitos relacionados con obstrucción de la salida gástrica?

- A. Ciclizina.
- B. Dexametasona.
- C. Levomepromazina.
- D. Metoclopramida.
- E. Ondansetrón.

5. En las náuseas y los vómitos agudos inducidos por la quimioterapia, ¿cuál de los siguientes es el antiemético más útil además de la dexametasona?

- A. Ciclizina.
- B. Domperidona.
- C. Metoclopramida.
- D. Ondansetrón.
- E. Proclorperazina.

6. Un hombre de 62 años con enfermedad de Parkinson acude a su médico general con náuseas y vómitos asociados a vértigo. Se le prescribe un antiemético. Varios días después llama por teléfono la esposa a la consulta, preocupada porque su marido está más rígido de lo normal y menos móvil, y se ha caído dos veces.

¿Cuál de los siguientes medicamentos está contraindicado en este paciente?

- A. Cimetidina.
- B. Clorpromazina.
- C. Ciclizina.
- D. Dexametasona.
- E. Ondansetrón.

7. Una joven de 25 años consulta con su médico general con un cuadro de 4 semanas de diarrea sanguinolenta frecuente asociada a dolor abdominal cólico y malestar general. No fuma. No ha hecho viajes recientemente. Se sabe que su tía materna tiene colitis ulcerosa. En la exploración está pálida y tiene aspecto de enferma, con dolor abdominal generalizado a la palpación. Se la deriva al hospital. El resultado de la calprotectina fecal es positivo. Una colonoscopia confirma la afectación solo de la mucosa intestinal. Se prescriben corticoides orales. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se utiliza para mantener la remisión?

- A. Azatioprina.
- B. Ciclosporina.
- C. Cutícula de ispágula.
- D. Infliximab.
- E. Mesalazina.

8. Un paciente de 50 años con dolor debido a metástasis está en tratamiento analgésico con opiáceos y posteriormente presenta

estreñimiento. ¿Cuál de los siguientes medicamentos es un laxante estimulante?

- A. Cutícula de ispágula.
- B. Lactulosa.
- C. Metilcelulosa.
- D. Aceite de menta.
- E. Sen.

Capítulo 7. Sistema endocrino y aparato reproductor

1. Una mujer de 35 años consulta con su médico general por malestar general y dolor de garganta. En la exploración tiene la faringe eritematosa, pero por lo demás parece estar bien. Recientemente ha empezado a tomar medicación por hiperactividad tiroidea.
¿Cuál de las siguientes pruebas es la más importante que se debe hacer?
 - A. Electrocardiograma (ECG).
 - B. Hemograma completo.
 - C. Glucosa.
 - D. Pruebas funcionales hepáticas.
 - E. Pruebas de función tiroidea.
2. Un hombre de 62 años consulta con su médico general por sufrir malestar general. En la anamnesis directa refiere aparición reciente de temblor, sensación de calor y sudoración, y cree que ha perdido algo de peso. El cardiólogo le ha prescrito recientemente tratamiento para la fibrilación auricular. Tiene una cardiopatía estructural conocida.
¿Cuál de los siguientes medicamentos tiene más probabilidad, al haberse iniciado el tratamiento, de explicar los síntomas referidos?
 - A. Amiodarona.
 - B. Carbimazol.
 - C. Yoduro.
 - D. Levotiroxina.
 - E. Propranolol.
3. Un hombre de 55 años acude a su médico general. Tiene diabetes de tipo 2 y ya toma metformina a la dosis máxima, aunque su HbA1c se mantiene por encima de 58 mmol/l. Se inicia el tratamiento con gliclazida, 40 mg una vez al día, además de la metformina.
¿Cuál de las siguientes informaciones se debe ofrecer al paciente en relación con la gliclazida?
 - A. No hay riesgo de hipoglucemia cuando se toma gliclazida.
 - B. No hay problema por beber alcohol mientras se toma gliclazida.
 - C. La gliclazida puede producir pérdida de peso.
 - D. Los β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia asociados con la gliclazida.
 - E. Si se omite una dosis, al día siguiente se debe tomar una dosis doble.
4. Una mujer lleva a la consulta del médico general a su hijo de 14 años preocupada porque ha orinado con más frecuencia de lo normal en

las últimas 2-3 semanas. El niño refiere que tiene sed todo el tiempo y se encuentra realmente cansado. En la anamnesis directa cree que ha perdido peso. Una glucemia venosa aleatoria es 12 mmol/l y tiene glucosuria. ¿Cuál de las siguientes opciones es el tratamiento más adecuado?

- A. Acarbosa.
- B. Modificación de la alimentación
- C. Gliclazida.
- D. Insulina.
- E. Metformina.

5. Un hombre de 58 años con diabetes de tipo 2 acude a la consulta de endocrinología porque la concentración de glucosa se mantiene elevada a pesar del tratamiento dual con metformina y gliclazida. Se inicia el tratamiento con pioglitazona. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con la pioglitazona?

- A. La pioglitazona produce pérdida de peso.
- B. La pioglitazona puede reducir la necesidad de insulina exógena en un 30%.
- C. Se puede administrar la pioglitazona a pacientes con antecedentes de cáncer de vejiga.
- D. La pioglitazona puede proteger contra las fracturas óseas.
- E. Se puede utilizar con seguridad la pioglitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca.

6. Un hombre de 48 años con diabetes de tipo 2 acude a su médico general con disuria y secreción peneana con olor desagradable. Recientemente se le ha visto en la consulta de diabetes y se le ha pautado un medicamento adicional porque el control glucémico sigue siendo malo a pesar del tratamiento iniciado por su médico general. ¿Cuál de los siguientes medicamentos antidiabéticos podría ser responsable de sus síntomas?

- A. Acarbosa.
- B. Dapagliflozina.
- C. Linagliptina.
- D. Liraglutida.
- E. Pioglitazona.

7. Una mujer de 32 años acude a la consulta de su médico por presentar fatiga general y debilidad. También refiere algo de dolor abdominal y calambres musculares. El médico general observa que tiene disminución postural de la presión arterial y un aspecto ligeramente bronceado. El endocrinólogo le diagnostica insuficiencia suprarrenal primaria.

¿Con qué medicamento es más probable que se inicie el tratamiento?

- A. Beclometasona.
- B. Dexametasona.
- C. Fludrocortisona.

- D. Prednisolona.
 - E. Triamcinolona.
8. Un hombre de 40 años con enfermedad intestinal inflamatoria acude a la consulta. Necesita tratamiento crónico con esteroides.
- ¿Cuáles de los siguientes síntomas o signos son efectos adversos de los glucocorticoides?
- A. Hipoglucemia.
 - B. Aumento de la masa muscular.
 - C. Osteoporosis.
 - D. Engrosamiento de la piel.
 - E. Pérdida de peso.
9. Una mujer de 21 años acude a su médico general para que le prescriba anticonceptivos. ¿Cuál de las siguientes situaciones es una contraindicación a la prescripción del anticonceptivo oral combinado?
- A. Asma.
 - B. Hipotensión.
 - C. Migraña.
 - D. Embarazo previo.
 - E. Enfermedad renal.
10. ¿Cuál de los siguientes medicamentos reduce la eficacia del anticonceptivo que contiene solo un progestágeno?
- A. Amiodarona.
 - B. Ciprofloxacino.
 - C. Eritromicina.
 - D. Fenitoína.
 - E. Valproato sódico.
11. Una mujer de 80 años consulta por padecer dolor en el muslo izquierdo sin antecedentes de traumatismo. Se sabe que tiene osteoporosis e hipertensión, pero por lo demás está bien. Una radiografía muestra una fractura incompleta de la diáfisis femoral.
- ¿Cuál de estos fármacos para la osteoporosis puede causar esta complicación?
- A. Alendronato.
 - B. Ergocalciferol.
 - C. Raloxifeno.
 - D. Ranelato de estroncio.
 - E. Teriparatida.
12. El Sr. Simpson, un hombre de 65 años, consulta con su médico general porque nota más letargo y sed de lo normal. El médico general observa que tiene glucosuria y una glucemia aleatoria de 12 (216 mg/dl). El Sr. Simpson tenía una glucemia normal 3 meses antes y tiene un índice de masa corporal normal. Sin embargo, en el último año se le han prescrito varios fármacos para controlar la presión arterial y el colesterol. También toma medicamentos para la gota y la artrosis.

¿Cuál de los siguientes fármacos se asocia a inducción de hiperglucemia?

- A. Alopurinol.
- B. Bendroflumetiazida.
- C. Celecoxib.
- D. Paracetamol.
- E. Ramipril.

Capítulo 8. Sistema nervioso central

1. El Sr. Jeffers, un hombre de 56 años, acude a la consulta de su médico general después de observar que tiene temblores en la mano izquierda mientras ve la televisión. Su esposa ha observado que está inestable cuando se pone de pie por la mañana. En la exploración, el Sr. Jeffers tiene una expresión facial de máscara, con parpadeo infrecuente y bradicinesia al caminar. Sus antecedentes médicos incluyen únicamente hipertensión. Se le deriva a un neurólogo y se inicia un nuevo tratamiento con un fármaco. ¿Cuál de los siguientes fármacos inhiben la dopa carboxilasa a nivel periférico?
 - A. Carbidopa.
 - B. Domperidona.
 - C. Entacapon.
 - D. Levodopa.
 - E. Selegilina.
2. A una mujer de 29 años con ansiedad aguda se le prescribe un tratamiento corto de diazepam. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con las benzodiazepinas?
 - A. Es seguro que conduzca mientras toma diazepam.
 - B. Es seguro que consuma alcohol mientras toma diazepam.
 - C. Puede notar somnolencia mientras toma diazepam.
 - D. Si tuviera una sobredosis de diazepam, no hay ningún fármaco para revertirla.
 - E. Puede seguir tomando el diazepam durante más de 4 semanas, y después dejar de tomarlo.
3. Una mujer de 26 años diagnosticada de ansiedad consulta con su médico general. Tiene que dar una presentación en su trabajo ante un auditorio importante de personas y está preocupada por tener sudores, sonrojarse y temblar en público, y ha pedido alguna medicación. No se sabe que tenga antecedentes médicos y no tiene alergias medicamentosas.

¿Cuál de los siguientes medicamentos puede ofrecer el control sintomático más adecuado de su ansiedad relacionada con hablar en público?

 - A. Buspirona.
 - B. Midazolam.
 - C. Pentobarbital.
 - D. Propranolol.
 - E. Zolpidem.
4. Una mujer de 29 años consulta a su médico general por tener un estado de ánimo bajo en las últimas 8 semanas asociado a pérdida de energía casi todos los días. En la anamnesis directa se evidencia

menor capacidad de pensar y sus compañeros de trabajo la irritan fácilmente. También refiere sentimientos de desesperanza y problemas para dormir. El médico general observa que recientemente ha iniciado sesiones de terapia cognitiva conductual. Sus antecedentes médicos incluyen hipertensión. ¿Cuál de los siguientes medicamentos se debe iniciar?

- A. Amitriptilina.
- B. Citalopram.
- C. Mirtazapina.
- D. Moclobemida.
- E. Venlafaxina.

5. Un psiquiatra quiere prescribir litio como tratamiento de segunda línea a un paciente con trastorno bipolar. ¿Qué análisis de sangre es el más importante que se debe pedir, aparte de la función renal, si es que es necesario?

- A. Hemograma completo.
- B. Pruebas funcionales hepáticas.
- C. No hacen falta análisis de sangre.
- D. Paratirina.
- E. Pruebas de función tiroidea.

6. ¿Cuál de los siguientes fármacos es el antihipertensivo más adecuado para un paciente que toma litio por trastorno bipolar?

- A. Amlodipino.
- B. Bendroflumetiazida.
- C. Furosemida.
- D. Losartán.
- E. Ramipril.

7. Una joven de 24 años con depresión acude a su médico general. A pesar de haber tomado fluoxetina en los últimos 2 meses sigue teniendo un estado de ánimo bajo, con síntomas biológicos de depresión. Su médico general desea iniciar el tratamiento con moclobemida. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con esta medicación?

- A. Se puede prescribir con seguridad fluoxetina con este antidepresivo.
- B. Este antidepresivo puede reducir el umbral convulsivo.
- C. Se puede tomar con seguridad este antidepresivo con preparados para la tos.
- D. Se puede prescribir este antidepresivo a pacientes que hayan tenido recientemente un infarto de miocardio.
- E. Este antidepresivo puede causar aumento de peso y enrojecimiento ocular con lagrimeo.

8. Una mujer de 21 años acude al neurólogo después de haber tenido dos crisis (cursaron con rigidez corporal, seguida por sacudidas de las extremidades) en los últimos 3 meses. La TC craneal es normal.

¿Cuál de los siguientes fármacos causa bloqueo dependiente del uso de los canales de sodio voltaje-dependientes y se utiliza como tratamiento de primera línea de la epilepsia?

- A. Etosuximida.
- B. Lamotrigina.
- C. Fenitoína.
- D. Valproato sódico.
- E. Vigabatrina.

Capítulo 9. Drogadicción

1. Un hombre de 21 años pregunta a un amigo suyo, un médico en formación, cuáles son los efectos del cannabis. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación con el cannabis?
 - A. El cannabis reduce la frecuencia cardíaca y contrae las pupilas.
 - B. El cannabis reduce el apetito.
 - C. El cannabis produce una agudización aparente de la experiencia sensorial.
 - D. El cannabis se utiliza en la práctica clínica como analgésico.
 - E. La inyección del cannabis incrementa su efecto.
2. Una mujer de 24 años, consumidora habitual de heroína, acude al servicio de urgencias porque no ha podido adquirir la droga últimamente. ¿Cuáles de los siguientes síntomas son compatibles con el síndrome de abstinencia de opioides?
 - A. Euforia.
 - B. Aumento del apetito.
 - C. Hipotermia.
 - D. Constricción pupilar.
 - E. Bostezos.
3. Una mujer de 35 años, gran fumadora en los últimos 15 años, acude a su médico general porque querría probar un producto para la sustitución nicotínica. Sus antecedentes médicos incluyen epilepsia y fiebre del heno. Actualmente recibe apoyo psicológico de enfermería especializado en abandono del tabaco.

¿Cuál de los siguientes medicamentos se debe prescribir?

 - A. Bupropión.
 - B. Disulfiram.
 - C. Flumazenilo.
 - D. Metanol.
 - E. Vareniclina.

Capítulo 10. Dolor y anestesia

1. Un hombre de 45 años con dolor lumbar acude a su médico general para una revisión. Se han excluido causas graves de su dolor de espalda, aunque tiene artrosis extensa. Actualmente toma paracetamol e ibuprofeno, aunque persiste el dolor. La exploración es normal y los resultados de los análisis de sangre no muestran alteraciones. No tiene alergias.
¿Cuál de los siguientes analgésicos se debe prescribir a continuación?
 - A. Ibuprofeno, paracetamol y ácido acetilsalicílico.
 - B. Ibuprofeno, paracetamol y morfina.
 - C. Ibuprofeno, paracetamol y codeína.
 - D. Paracetamol y morfina.
 - E. Ibuprofeno y codeína.
2. El Sr. Jones, un hombre de 60 años con antecedentes de cáncer de próstata, ingresa con un cuadro de dolor de espalda de poca duración. Tiene dolor intenso, particularmente cuando se mueve, y aumenta de intensidad muy rápidamente. Toma de manera habitual paracetamol y fosfato de codeína, 60 mg, cada 6 horas. Una radiografía de pelvis indica un posible depósito metastásico. El análisis de la urea y los electrolitos muestra una creatinina de 200 (un mes antes, 85), y el hemograma completo y las pruebas funcionales hepáticas son normales. Se solicita una gammagrafía ósea y una revisión con el oncólogo.
¿Cuál de las siguientes opciones es el analgésico más adecuado para usarlo «a demanda»?
 - A. Diacetilmorfina por vía subcutánea.
 - B. Pastillas de fentanilo.
 - C. Metadona por vía oral.
 - D. Sulfato de morfina por vía oral.
 - E. Oxycodona por vía oral.
3. Un hombre de 30 años es llevado al servicio de urgencias con fractura de fémur y tibia, y múltiples fracturas costales después de un accidente de motocicleta. Se administra morfina pautada para controlar el dolor.
¿Cuál de los siguientes efectos adversos se asocia a los opioides?
 - A. Tos.
 - B. Diarrea.
 - C. Dilatación pupilar.
 - D. Frecuencia respiratoria rápida.
 - E. Sofocos.
4. La Srta. Joules acude a revisión con su médico general. En las últimas 6 semanas ha tenido episodios de cefalea unilateral intensa asociada a

- fotofobia y vómitos. Tiene antecedentes familiares de migraña. A pesar del tratamiento de los episodios agudos, la Srta. Joules está preocupada de que sus migrañas influyan negativamente en su eficacia en el trabajo. Ha venido a consultar sobre el sumatriptán.
- ¿Cuál es el mecanismo de acción del sumatriptán?
- A. Agonista del receptor 5-HT₁.
 - B. Antagonista del receptor 5-HT₁.
 - C. Antagonista de receptores β -adrenérgicos.
 - D. Antiinflamatorio no esteroideo.
 - E. Inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina.
5. Una mujer de 45 años necesita un anestésico general para una apendicectomía. Sus antecedentes médicos incluyen hipertensión, epilepsia y fiebre del heno. Se administra propofol durante la fase de inducción de la anestesia.
- ¿Cuál de los siguientes fármacos se debe administrar para mantener la anestesia durante la operación?
- A. Enflurano.
 - B. Isoflurano.
 - C. Halotano.
 - D. Etomidato.
 - E. Ketamina.

Capítulo 11. Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

1. Un hombre de 65 años acude a su médico general con un esguince de tobillo y le informa de que ha tomado ibuprofeno (venta sin receta), pero está preocupado por lo que ha leído en el prospecto. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación con el ibuprofeno?
Se puede administrar ibuprofeno a pacientes con:
 - A. Insuficiencia renal.
 - B. Asma.
 - C. Ulceración gastrointestinal.
 - D. Inflamación articular.
 - E. Insuficiencia hepática.
2. En un paciente con artritis reumatoide grave que ha tomado de forma regular ibuprofeno y ciclos cortos de prednisolona se inicia el tratamiento con hidroxicloroquina.
¿Cuál de los siguientes efectos adversos es el que más se asocia a la hidroxicloroquina?
 - A. Diarrea.
 - B. Oligospermia.
 - C. Adelgazamiento de la piel.
 - D. Pérdida transitoria del gusto.
 - E. Pérdida de visión.
3. Antes de iniciar el tratamiento con adalimumab se debe excluir el antecedente de cuál de los siguientes trastornos:
 - A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - B. Hipertensión.
 - C. Cardiopatía isquémica.
 - D. Infecciones recurrentes de las vías urinarias.
 - E. Tuberculosis.
4. El médico de cabecera ha derivado al dermatólogo a una mujer de 30 años. Tiene varias placas cutáneas engrosadas en los codos, las rodillas y cuero cabelludo, con escamas superficiales. El médico general observa que tiene hiperlipidemia en el análisis de sangre.
¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?
 - A. El butirato de clobetasona es un esteroide tópico muy potente que se utiliza en las áreas afectadas.
 - B. El metotrexato es el tratamiento de primera línea de la psoriasis.
 - C. El dinitrofenol se puede aplicar con seguridad en la psoriasis pustulosa.
 - D. Se puede utilizar calcipotriol en pacientes con trastornos

- del metabolismo del calcio.
- E. El alquitrán de hulla produce una erupción similar al acné y fotosensibilidad.
5. A una mujer de 20 años con una infección torácica se le prescribe tratamiento oral con amoxicilina-clavulánico. A los pocos minutos nota tirantez torácica, adormecimiento de los labios y una erupción urticarial en los brazos.
- ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta?
- A. La liberación de histamina causa broncoconstricción.
 - B. Esta reacción esta mediada por la IgA y es una reacción de hipersensibilidad de tipo II.
 - C. La adrenalina actúa en los receptores α_2 produciendo vasoconstricción y en los receptores β_2 causando broncodilatación.
 - D. La prometazina es un nuevo antagonista de receptores H_2 no sedante.
 - E. Para tratar esta reacción hace falta adrenalina intravenosa.

Capítulo 12. Enfermedades infecciosas

1. ¿Cuál de los siguientes antibióticos actúa como inhibidor de la síntesis de proteínas?
 - A. Amoxicilina-clavulánico.
 - B. Gentamicina.
 - C. Meropenem.
 - D. Metronidazol.
 - E. Trimetoprima.
2. ¿Cuál de los siguientes antibióticos causa ototoxicidad, nefrotoxicidad y síndrome de hombre rojo?
 - A. Eritromicina.
 - B. Levofloxacino.
 - C. Metronidazol.
 - D. Trimetoprima.
 - E. Vancomicina.
3. Un joven de 19 años acude a la clínica ambulatoria de salud sexual por dolor uretral con secreción blanca y disuria. El frotis muestra un microorganismo gramnegativo.
¿Qué antibiótico se puede dar en dosis única para tratar sus síntomas?
 - A. Azitromicina.
 - B. Ciprofloxacino.
 - C. Amoxicilina-clavulánico.
 - D. Meropenem.
 - E. Trimetoprima.
4. Un hombre de 65 años acude al servicio de urgencias con tos productiva, fiebre y tirantez torácica. Antecedentes médicos: fibrilación auricular. Antecedentes medicamentosos: warfarina (cociente normalizado internacional [INR] ayer 2,6). Alergias: penicilina.
Se inicia un antibiótico por sospecha de infección de las vías respiratorias bajas. Al repetir el análisis de sangre se ve un INR de 1.
¿Cuál de los siguientes antibióticos es probable que se le haya prescrito?
 - A. Amoxicilina.
 - B. Claritromicina.
 - C. Amoxicilina-clavulánico.
 - D. Cotrimoxazol.
 - E. Levofloxacino.
5. Una embarazada (16/40) de 34 años tiene bacteriuria asintomática de *E. coli* en las pruebas de detección precoz.
¿Cuál de las siguientes es la opción más adecuada?
 - A. Ninguna.
 - B. Trimetoprima.

- C. Doxiciclina.
 - D. Nitrofurantoína.
 - E. Ciprofloxacino.
6. Un paciente de 48 años que recibe tratamiento por tuberculosis acude a su médico general por color naranja de las lágrimas y la orina. ¿Cuál de los siguientes antituberculosos es responsable de estos efectos adversos?
- A. Etambutol.
 - B. Isoniazida.
 - C. Pirazinamida.
 - D. Piridoxina.
 - E. Rifampicina.
7. Se deriva a un hombre de 45 años al equipo de enfermedades infecciosas porque recientemente se le ha diagnosticado una infección por VIH. Comienza el tratamiento antirretroviral. ¿Cuál de los siguientes antirretrovirales es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa?
- A. Didanosina.
 - B. Lamivudina.
 - C. Nevirapina.
 - D. Ritonavir.
 - E. Zidovudina.
8. Una mujer de 28 años acude a un centro de vacunaciones internacionales para recibir vacunaciones. Le gustaría saber cuál de las siguientes vacunas contiene un virus vivo atenuado.
- A. Difteria.
 - B. Hepatitis A.
 - C. Hepatitis B.
 - D. Polio parenteral.
 - E. Rubéola.
9. ¿Cuál de los siguientes antihelmínticos es el más adecuado para el tratamiento de oxiuros?
- A. Ivermectina.
 - B. Levamisol.
 - C. Mebendazol.
 - D. Niclosamida.
 - E. Prazicuantel.
10. ¿Cuál de los siguientes antipalúdicos es más seguro para el tratamiento de la malaria en mujeres embarazadas?
- A. Cloroquina.
 - B. Dapsona.
 - C. Mefloquina.
 - D. Primaquina.
 - E. Sulfonamida.

Capítulo 13. Cáncer

1. ¿Qué fármaco citotóxico es un agente alquilante?
 - A. Cisplatino.
 - B. Dactinomicina.
 - C. Melfalán.
 - D. Metotrexato.
 - E. Vinblastina.
2. ¿Cuál de los siguientes fármacos citotóxicos produce cistitis hemorrágica?
 - A. Clorambucilo.
 - B. Ciclofosfamida.
 - C. Doxorubicina.
 - D. Melfalán.
 - E. Metotrexato.
3. En un paciente con linfoma se inicia la quimioterapia intravenosa y refiere debilidad y pérdida de sensibilidad en manos y pies. En la exploración hay reducción de la fuerza y de los reflejos. ¿Cuál de los siguientes quimioterápicos puede ser el responsable?
 - A. Bleomicina.
 - B. Metotrexato.
 - C. Mercaptopurina.
 - D. Rituximab.
 - E. Vincristina.
4. Recientemente se le ha diagnosticado a un paciente una leucemia linfoblástica aguda con expresión del cromosoma Philadelphia. ¿Cuál de los siguientes quimioterápicos es el tratamiento más adecuado por su mecanismo de acción?
 - A. Everolimús.
 - B. Hidroxiurea.
 - C. Imatinib.
 - D. Oxaliplatino.
 - E. Procarbazina.
5. Un paciente con linfoma recibe un Ab monoclonal (mAb) que actúa sobre la proteína CD20 que se encuentra en la superficie de los leucocitos. ¿Cuál de los siguientes mAb actúa de esta forma?
 - A. Cetuximab.
 - B. Erlotinib.
 - C. Nivolumab.
 - D. Rituximab.
 - E. Trastuzumab.

Preguntas de asociación

Cada opción se puede usar una vez, más de una vez o no usarse.

Capítulo 1. Introducción a la farmacología

Interacciones con el receptor y farmacocinética

- A. Absorción del fármaco
- B. Activación de un receptor asociado a un canal iónico
- C. Activación de la adenilil ciclasa
- D. Cumplimiento
- E. Administración de un fármaco
- F. Agonista
- G. Antagonista (competitivo)
- H. Antagonista (no competitivo)
- I. Distribución de un fármaco
- J. Excreción de un fármaco
- K. Inactivación de un receptor asociado a un canal iónico
- L. Inactivación
- M. Agonista parcial
- N. Interacción farmacodinámica
- O. Interacción farmacocinética
- P. Reacción metabólica de fase 1
- Q. Reacción metabólica de fase 2

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Un paciente consulta con diarrea acuosa y se le diagnostica cólera. El mecanismo patogénico de esta enfermedad es este.
2. Un paciente no debe recibir lidocaína por vía oral por esta propiedad farmacocinética.
3. Un paciente ha tomado una sobredosis de heroína y se le administra naloxona. Por esta acción, en el receptor de opiáceos se revierten los síntomas de depresión respiratoria.
4. Un paciente que ha tomado una sobredosis de paracetamol necesita N-acetilcisteína porque este proceso está saturado.
5. Un paciente consulta con tos perruna persistente por este fenómeno.
6. Un anestesista debe tener en cuenta esta propiedad farmacocinética antes de dar a un paciente un fármaco muy liposoluble.
7. Un paciente debe recibir morfina en inyección o en cápsulas de liberación diferida por esta propiedad farmacocinética.
8. Una paciente ha recibido anticonceptivos orales e inicia el tratamiento con fenitoína para controlar sus convulsiones. Dos meses después descubre que está embarazada por la farmacocinética de los dos fármacos.

9. Un paciente toma actualmente ibuprofeno (un antiinflamatorio no esteroideo) y, a pesar de recibir un diurético, su presión arterial se mantiene elevada.
10. En un paciente anciano con insuficiencia renal se debe revisar y tal vez alterar la dosis de la medicación por esta propiedad farmacocinética.
11. Un paciente toma los antibióticos a diferentes horas en días diferentes y no mejora.

Capítulo 2. Sistema nervioso periférico

Fármacos: acciones y efectos adversos

- A. Atracurio
- B. Atropina
- C. Toxina botulínica A
- D. Clonidina
- E. Carbidopa
- F. Labetalol
- G. Lidocaína
- H. Metildopa
- I. Neostigmina
- J. Fentolamina
- K. Fenelzina
- L. Fenilefrina
- M. Fenoxibenzamina
- N. Fisostigmina
- O. Piridostigmina
- P. Reserpina
- Q. Salbutamol
- R. Suxametonio

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Hace falta un anestésico local para extirpar un lunar pequeño.
2. Se puede utilizar este fármaco para el tratamiento de la distonía y la espasticidad.
3. Un paciente con asma presenta broncoespasmo después de recibir este fármaco.
4. Un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos utilizado en el tratamiento de la migraña hipertensiva.
5. Un agonista de los receptores α_1 -adrenérgicos utilizado en el tratamiento de la congestión nasal.
6. Un fármaco utilizado por vía intravenosa para revertir los efectos de los bloqueantes no despolarizantes.
7. Un fármaco que se da para prevenir la bradicardia asociada a la activación de los receptores muscarínicos causada por fármacos bloqueantes despolarizantes.
8. Un fármaco utilizado por vía tópica para tratar el glaucoma.
9. Un antagonista no selectivo y reversible de los receptores α -adrenérgicos que se puede prescribir para el tratamiento de la

hipertensión.

10. Se administra este fármaco a los pacientes con enfermedad de Parkinson e incrementa la concentración de dopamina.
11. Este fármaco actúa a nivel presináptico impidiendo la acumulación de la noradrenalina en las vesículas.
12. Este fármaco actúa a nivel presináptico inhibiendo la degradación de la noradrenalina que ha salido de los depósitos.

Capítulo 3. Aparato respiratorio

Fármacos activos en el aparato respiratorio y sus efectos adversos y contraindicaciones

- A. Aminofilina
- B. Clorfeniramina
- C. Ipratropio
- D. Montelukast
- E. Naloxona
- F. Oxígeno
- G. Prednisolona
- H. Salbutamol
- I. Salmeterol
- J. Sulfato de magnesio

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Una joven de 19 años atendida en el servicio de urgencias recibe tratamiento agudo. A los 30 minutos del tratamiento presenta temblor bilateral.
2. Un hombre de 20 años, con asma, refiere sequedad de boca, cefalea y molestias digestivas después de tomar este fármaco.
3. Un hombre de 60 años con hipertrofia benigna de próstata y glaucoma no puede recibir este fármaco para el tratamiento de su enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.
4. Una joven de 20 años necesita tratamiento después de ingresar con una frecuencia respiratoria baja y una puntuación baja en la escala de coma de Glasgow después de asistir a una fiesta.
5. Un niño de 15 años ingresado con asma potencialmente mortal recibe este fármaco y se deben medir sus concentraciones para comprobar si están dentro del intervalo y, por tanto, si la dosis es correcta.

Capítulo 4. Aparato cardiovascular

Mecanismo de acción de los antiarrítmicos

- A. Adenosina
- B. Amiodarona
- C. Amlodipino
- D. Bumetanida
- E. Digoxina
- F. Flecainida
- G. Furosemida
- H. Lidocaína
- I. Metoprolol
- J. Procainamida
- K. Espironolactona
- L. Verapamilo

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Un antiarrítmico que bloquea los canales de sodio activados por voltaje, lo que ralentiza la fase 0 del potencial de acción cardíaco e incrementa el período refractario efectivo.
2. Un antiarrítmico que ralentiza las fases 0 a 3 del potencial de acción cardíaco, lo que prolonga la duración del potencial de acción cardíaco y el período refractario efectivo.
3. Un antiarrítmico que acorta la fase 2 del potencial de acción cardíaco mediante antagonismo del calcio.
4. Un antiarrítmico y glucósido cardíaco con acción inotrópica positiva que desplaza hacia arriba la curva de función ventricular de Frank Starling.
5. Un antiarrítmico que bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje en su estado abierto (activado) o refractario. Sus efectos son ralentizar las fases 0 y 4, y prolongar la duración del potencial de acción.
6. Un antiarrítmico que reduce la excitabilidad del miocardio e inhibe la conducción a través de las fibras de His-Purkinje, utilizado en el tratamiento de la FA paroxística sin disfunción ventricular izquierda.
7. Un antiarrítmico que incrementa el período refractario del nódulo AV y se utiliza en el tratamiento de la fibrilación auricular cuando hay activación simpática.
8. Un antiarrítmico que actúa en los receptores α_1 ralentizando el ascenso del potencial de acción y retrasando la conducción.

Efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos cardiovasculares

- A. Adenosina
- B. Amiodarona
- C. Amlodipino
- D. Bumetanida
- E. Digoxina
- F. Enoxaparina
- G. Flecainida
- H. Furosemida
- I. Trinitrato de glicerilo
- J. Lidocaína
- K. Losartán
- L. Metoprolol
- M. Procainamida
- N. Espironolactona
- O. Verapamilo

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Este antiarrítmico produce sofocos transitorios, dolor torácico y broncoespasmo durante aproximadamente 30 segundos después de su administración.
2. Este antiarrítmico está contraindicado en pacientes con lupus eritematoso sistémico.
3. Este antiarrítmico puede alterar las pruebas funcionales tiroideas y conferir un color gris pizarra a la piel.
4. Este antiarrítmico está contraindicado en pacientes con síndrome de Wolff-Parkinson-White.
5. Este antihipertensivo puede producir hiperpotasemia.
6. Un paciente con hipotensión profunda asociada a un infarto de miocardio no puede recibir este tratamiento.
7. Este fármaco puede reducir la tolerancia a la glucosa de los pacientes con diabetes.
8. Un paciente inicia un tratamiento para ralentizar la frecuencia cardíaca y presenta hipopotasemia mientras recibe un diurético del asa.
9. Un paciente con insuficiencia cardíaca grave recibe un diurético ahorrador de potasio adicional.
10. Un paciente inicia el tratamiento por una trombosis venosa profunda. Presenta hiperpotasemia y trombocitopenia.

Tratamiento adecuado

- A. Adrenalina 1:10.000 por vía intravenosa
- B. Adrenalina 1:1.000 por vía intramuscular
- C. Bisoprolol
- D. Clopidogrel
- E. Dipyridamol
- F. Digoxina
- G. Ezetimiba
- H. Aceites de pescado
- I. Fondaparinux
- J. Ácido nicotínico
- K. Fenoxibenzamina
- L. Rivaroxabán
- M. Verapamilo

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. En una situación de parada cardíaca se debe administrar este medicamento por esta vía.
2. Se debe prescribir este inhibidor indirecto del factor Xa en el tratamiento de un paciente con un infarto agudo de miocardio.
3. Una mujer de 65 años ingresa con fibrilación auricular con frecuencia ventricular rápida y tiene asma. Es alérgica a los antagonistas de los canales de calcio.
4. Un paciente consulta con rubor facial, sudores, taquicardia e hipertensión paroxística, y necesita tratamiento inmediato.
5. Un paciente consulta con un cuadro de 20 minutos de duración de parálisis facial y debilidad en el brazo, compatible con un ictus isquémico transitorio. Se inicia el tratamiento con ácido acetilsalicílico y otro fármaco.
6. Un paciente tiene elevación persistente del colesterol a pesar de los cambios de la alimentación y dosis máximas de estatinas.

Capítulo 5. Riñón y aparato urinario

Mecanismo de acción y efectos adversos de los fármacos

- A. Alprostadil
- B. Amilorida
- C. Amlodipino
- D. Desmopresina
- E. Doxazosina
- F. Duloxetina
- G. Eplerenona
- H. Finasterida
- I. Furosemida
- J. Ibuprofeno
- K. Indapamida
- L. Litio
- M. Manitol
- N. Mirabegrón
- O. Paracetamol
- P. Sildenafil
- Q. Valproato sódico
- R. Solifenacina

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Un paciente con insuficiencia cardíaca que toma mononitrato de isosorbida consulta con disfunción eréctil. Este fármaco está contraindicado.
2. Este fármaco es un diurético ahorrador de potasio que actúa bloqueando los canales de sodio y se utiliza en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca combinado con otros diuréticos.
3. Este fármaco se utiliza en el tratamiento del trastorno bipolar. El paciente puede señalar que excreta grandes volúmenes de orina por la acción de este fármaco sobre el riñón.
4. Este diurético actúa sobre el comienzo del túbulo distal y puede aumentar la concentración de calcio sérico.
5. Este fármaco utilizado en el tratamiento de la incontinencia con tenesmo está contraindicado en pacientes con glaucoma.
6. Este diurético se utiliza por vía intravenosa para el tratamiento del aumento de la presión intracraneal.
7. La administración conjunta de este fármaco puede empeorar la retención de sal y agua en pacientes con insuficiencia cardíaca y

precipita insuficiencia cardíaca.

8. La hipotensión, los sofocos y la cefalea son efectos adversos frecuentes asociados a este fármaco.
9. La combinación de este antagonista de la aldosterona con ramipril (un inhibidor de la ECA) puede causar hiperpotasemia.
10. Un diurético que puede producir hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia.
11. Este fármaco es un inhibidor de la enzima 5α -reductasa y se utiliza en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.
12. Este fármaco es un agonista β selectivo que se puede utilizar en la incontinencia con tenesmo.

Capítulo 6. Aparato digestivo

- A. Hidróxido de aluminio
- B. Azatioprina
- C. Bisacodilo
- D. Colestiramina
- E. Ciclosporina
- F. Cinarizina
- G. Ciclizina
- H. Docusato sódico
- I. Domperidona
- J. Células paracrinas de tipo enterocromafín
- K. Hioscina
- L. Cutícula de ispágula
- M. Lactulosa
- N. Loperamida
- O. Sales de magnesio
- P. Mebeverina
- Q. Metoclopramida
- R. Metilcelulosa
- S. Orlistat
- T. Células parietales
- U. Células pépticas
- V. Pantoprazol
- W. Propantelina
- X. Sulfasalazina
- Y. Terlipresina
- Z. Ácido ursodesoxicólico

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. La gastrina ejerce indirectamente su efecto secretor de ácido estimulando estas células.
2. Este fármaco se prescribe habitualmente para la disolución de los cálculos biliares y produce diarrea como efecto adverso.
3. Este medicamento incrementa el volumen del residuo sólido no absorbible en el intestino.
4. Este medicamento inhibe irreversiblemente la H^+/K^+ ATPasa responsable de la secreción de H^+ desde las células parietales.
5. Una joven de 18 años que ingresa con náuseas y vómitos asociados a gastroparesia. Presenta movimientos oculares hacia arriba

involuntarios y giro involuntario del cuello.

6. Un hombre de 40 años acude a su médico general por estreñimiento crónico. Durante los últimos meses ha tomado grandes cantidades de un preparado de antiácido para aliviar su dispepsia.
7. Este medicamento es un relajante directo del músculo liso y se puede utilizar para tratar el síndrome del intestino irritable.
8. Este fármaco causa vasoconstricción de los vasos sanguíneos espláncnicos dilatados y se utiliza en pacientes con hipertensión portal.
9. Este medicamento incrementa el peristaltismo gastrointestinal y se puede administrar en forma de supositorios antes de un procedimiento.
10. Este fármaco es un inhibidor de la lipasa pancreática que se utiliza para el tratamiento de la obesidad.
11. Este inmunodepresor es un análogo de purinas que es desactivado por la TPMT.
12. Este fármaco incrementa el contenido de agua del intestino y se puede utilizar para prevenir la encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatía.
13. Se debe asesorar a un paciente varón con colitis ulcerosa sobre la posibilidad de esterilidad antes de prescribir este fármaco.

Capítulo 7. Sistema endocrino y aparato reproductor

Efectos adversos de los fármacos endocrinos

- A. Alendronato
- B. Calcitonina
- C. Carbimazol
- D. Clomifeno
- E. Denosumab
- F. Yoduro
- G. Levotiroxina
- H. Metformina
- I. Octreotida
- J. Prednisolona
- K. Tamoxifeno

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Un hombre de 50 años consulta con dolor en el cuadrante abdominal superior derecho e ictericia. La ecografía muestra múltiples cálculos biliares y dilatación del colédoco. Se observa que tiene aumento del tamaño de la lengua, de las manos y de los pies.
2. Una mujer de 27 años consulta en el servicio de urgencias por presentar dolor abdominal inferior intenso de comienzo agudo y la ecografía muestra dilatación quística masiva de ambos ovarios. Recientemente ha iniciado un tratamiento por esterilidad.
3. Una mujer de 55 años acude a su médico general con dolor retroesternal tras haber iniciado un tratamiento por osteoporosis. La gastroscopia muestra erosiones esofágicas graves y ulceración.
4. Este fármaco puede causar depresión, insomnio e impotencia si se utiliza de forma crónica en el tratamiento del hipertiroidismo.

Capítulo 8. Sistema nervioso central

Fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la demencia y los trastornos oculares

- A. Buspirona
- B. Cabergolina
- C. Domperidona
- D. Donepezilo
- E. Entacapona
- F. Latanoprost
- G. Levodopa
- H. Memantina
- I. Melatonina
- J. Pilocarpina
- K. Prociclidina
- L. Selegilina
- M. Timolol

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Los pacientes con enfermedad de Parkinson que toman este medicamento tienen riesgo de arritmias cardíacas.
2. Este fármaco es un agonista dopaminérgico selectivo para el receptor D_2 y se utiliza combinado con L-dopa para reducir el efecto *on-off* en pacientes con enfermedad de Parkinson.
3. Un paciente al que recientemente se prescribió un fármaco para reducir el temblor incapacitante consulta con su médico general por sequedad de boca y visión borrosa.
4. Un paciente con demencia de Alzheimer moderada recibe un inhibidor selectivo del receptor NMDA.
5. En una revisión oftalmológica rutinaria se ve que un paciente tiene elevación de la presión intraocular. Se le advierte del riesgo de que el iris presente pigmentación marrón.
6. Un paciente acude al servicio de urgencias con ojo rojo doloroso y visión borrosa. Se le administra un fármaco que produce constricción pupilar.

Fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y el insomnio

- A. Buspirona

- B. Clordiazepóxido
- C. Clozapina
- D. Flumazenilo
- E. Fluoxetina
- F. Melatonina
- G. Mirtazapina
- H. Olanzapina
- I. Reboxetina
- J. Risperidona
- K. Sertralina
- L. Zopiclona

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. A un paciente con depresión se le prescribe un antagonista de receptores α_2 -adrenérgicos y se le recomienda que se realice un análisis de sangre urgente si presenta dolor de garganta y nota malestar.
2. Se cree que este medicamento reduce la transmisión de la 5-HT actuando como agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A} y se utiliza para el alivio a corto plazo de la ansiedad generalizada.
3. El médico explica el riesgo de ginecomastia, aumento de peso, temblor y movimientos involuntarios de la cara antes de prescribir este tratamiento a un paciente con esquizofrenia.
4. Se prescribe este medicamento en casos refractarios de esquizofrenia, debido al riesgo de neutropenia mortal.
5. Este medicamento se une a un sitio de los receptores GABA_A y potencia la acción del GABA, y se utiliza en el tratamiento de la abstinencia alcohólica aguda.
6. A un paciente con insomnio grave se le prescribe un agonista del receptor MT₁.
7. Este medicamento es un neuroléptico atípico con afinidad elevada por los receptores D₁ y D₄, y afinidad baja por los receptores D₂, y se utiliza como tratamiento de primera línea de la esquizofrenia.
8. Un paciente consulta con depresión respiratoria. Se sabe que tiene ansiedad social grave y toma medicación. Necesita un antídoto contra esta medicación.

Fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia

- A. Carbamazepina
- B. Clonazepam
- C. Diazepam

- D. Etosuximida
- E. Lamotrigina
- F. Fenobarbital
- G. Fenitoína
- H. Valproato sódico
- I. Vigabatrina

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Un paciente tratado con warfarina acude a la consulta del médico general para una medición rutinaria del índice normalizado internacional (INR). El profesional de enfermería refiere que es menor de lo normal y que no está en el intervalo previsto. Se sabe que tiene epilepsia e informa al profesional de enfermería de que recientemente se ha aumentado la dosis del anticonvulsivo.
2. Los paramédicos en ruta hacia el hospital dan esta medicación a un paciente con crisis prolongadas.
3. Este medicamento es un agonista del GABA y puede causar diplopía, náuseas y agranulocitosis.
4. Este medicamento inhibe los canales de la corriente de calcio de umbral bajo de tipo T y atenúa las oscilaciones talamocorticales, y se utiliza para el tratamiento de las crisis de tipo ausencia.
5. Este medicamento actúa a través de los canales de sodio para inhibir la liberación de glutamato y se utiliza en la monoterapia de las crisis parciales.

Capítulo 9. Drogadicción

Drogas

- A. Clonidina
- B. Cocaína
- C. Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)
- D. Diazepam
- E. Disulfiram
- F. Etanol
- G. Flumazenilo
- H. Hachís
- I. Ketamina
- J. LSD
- K. MDMA
- L. Metadona
- M. Metanol
- N. Naloxona

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Esta droga puede causar un estado de percepción alterado con sensaciones eufóricas.
2. El componente psicoactivo del cannabis.
3. A veces se prescribe este agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos para suprimir los efectos de la abstinencia de opioides.
4. Un paciente consulta por presentar confusión, respiración lenta y superficial, pupilas contraídas y rubor facial. Necesita tratamiento para la sobredosis de la droga.
5. Este fármaco prescrito con frecuencia potencia la transmisión GABAérgica inhibitoria.
6. Esta droga, si se toma en exceso, puede causar confusión, ataxia y oftalmoplejía, además de deterioro de la memoria y fabulación.
7. Esta droga produce cefalea pulsátil, rubor facial y palpitaciones.
8. Esta droga causa disfunción vesical y problemas miccionales.
9. Esta droga inhibe la recaptación de catecolaminas en las neuronas noradrenérgicas e incrementa la actividad simpática.

Capítulo 10. Dolor y anestesia

Analgesia y anestesia

- A. Receptores δ
- B. Receptores κ
- C. Receptores μ
- D. Adrenalina
- E. Amitriptilina
- F. Atropina
- G. Etomidato
- H. Halotano
- I. Ketamina
- J. Lidocaína
- K. Midazolam
- L. Morfina
- M. Naloxona
- N. Naltrexona
- O. Óxido nítrico
- P. Tiopental

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Un anestésico local (AL) utilizado para facilitar la extirpación de un lunar.
2. Este anestésico inhalado está contraindicado en pacientes con neumotórax.
3. La activación de estos receptores explica los efectos analgésicos de los opioides.
4. Una mujer consulta con dolor lancinante en la pierna asociado a parestesias en el pie. Necesita analgesia.
5. La activación de estos receptores de opioides explica la disforia asociada a los opioides.
6. Este medicamento se administra para aliviar la aprensión antes de la anestesia.
7. Este anestésico de inducción puede causar movimientos musculares anómalos.
8. Este antagonista del receptor de opioides de acción rápida se puede utilizar para revertir la toxicidad de los opioides.
9. Este anestésico que actúa en los receptores de tipo NMDA produce amnesia e insensibilidad al dolor.
10. Este fármaco se administra con la AL para impedir el paso del

anestésico hacia la circulación sistémica.

11. Este anestésico inhalado tiene una elevada solubilidad en la sangre y un tiempo de inducción mucho menor.

Capítulo 11. Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

Fármacos utilizados en el tratamiento de la inflamación e inmunodepresores

- A. Ácido acetilsalicílico
- B. Azatioprina
- C. Peróxido de benzoílo
- D. Ciclosporina
- E. Celecoxib
- F. Colchicina
- G. COX-1
- H. COX -2
- I. Efudix
- J. Etanercept
- K. Febuxostat
- L. Receptor H₁
- M. Receptor H₂
- N. Metotrexato
- O. Penicilamina
- P. Prostaciclina
- Q. Prostaglandina
- R. Tromboxano A₂

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Este eicosanoide interviene en la agregación plaquetaria y la vasoconstricción.
2. Este antiinflamatorio es un antagonista del ácido fólico.
3. Esta isoforma de la ciclooxigenasa se expresa en las plaquetas, la mucosa gástrica y los vasos sanguíneos renales.
4. Este antiinflamatorio inhibe la agregación plaquetaria.
5. Este fármaco es un bloqueante del TNF- α que compite con los receptores del propio paciente.
6. Este fármaco es un inhibidor de la xantina oxidasa.
7. Este fármaco se utiliza en el tratamiento de los carcinomas basocelulares e inhibe la replicación del ADN.
8. La acción de la histamina en este receptor produce una reacción de hipersensibilidad de tipo 1.
9. Este inmunodepresor inhibe la calcineurina, lo que reduce la

concentración de IL-2.

10. Este inmunodepresor se convierte en 6-mercaptopurina en el hígado y altera la síntesis del ADN.

Capítulo 12. Enfermedades infecciosas

Fármacos utilizados en el tratamiento de la inflamación e inmunodepresores

- A. Aciclovir
- B. Amantadina
- C. Bencilpenicilina
- D. Ceftriaxona
- E. Ciprofloxacino
- F. Clindamicina
- G. Amoxicilina más clavulánico
- H. Doxiciclina
- I. Enfuvirtida
- J. Flucloxacilina
- K. Ganciclovir
- L. Indinavir
- M. Metronidazol
- N. Nevirapina
- O. Nitrofurantoína
- P. Nistatina
- Q. Tazocin
- R. Trimetoprima
- S. Zanamivir
- T. Zidovudina

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Este antibiótico no es inactivado por la β -lactamasa producida por los estafilococos resistentes a la penicilina y se utiliza habitualmente en el tratamiento de infecciones cutáneas.
2. Este antibiótico tiene reacción cruzada con la penicilina y se utiliza en el tratamiento de la meningitis.
3. Se debe evitar este antibiótico en los niños por sus efectos sobre los huesos y los dientes.
4. Un antibiótico de uso habitual para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias que es teratógeno en el primer trimestre y puede causar ictericia nuclear en los recién nacidos.
5. Este antibiótico bactericida se utiliza para el tratamiento de las infecciones respiratorias atípicas, aunque incrementa el riesgo de infecciones por *C. difficile*.
6. Este inhibidor de la síntesis de proteínas se utiliza para el tratamiento

de la celulitis grave, aunque tiene un riesgo elevado de causar infecciones por *C. difficile*.

7. Este antibiótico es útil para el tratamiento de la giardiasis.
8. Este antiviral inhibe la liberación de virus recién sintetizados desde la célula del huésped inhibiendo la enzima neuraminidasa.
9. Este antiviral fosforila selectivamente la timidina cinasa vírica e inhibe la síntesis del ADN del virus.
10. Este antirretroviral impide la elongación de la cadena de ADN y tiene un efecto inhibidor competitivo sobre la transcriptasa inversa.
11. Este antirretroviral impide el ensamblado y la salida del virus mediante gemación.
12. Este macrólido poliénico se utiliza para el tratamiento de la candidiasis de la piel y las membranas mucosas.

Capítulo 13. Cáncer

Fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer

- A. Aldesleucina
- B. Bicalutamida
- C. Bleomicina
- D. Cisplatino
- E. Crisantaspasa
- F. Degarelix
- G. Doxorubicina
- H. Filgrastim
- I. Fluorouracilo
- J. Gardasil
- K. Gonadorelina
- L. Metotrexato
- M. Prednisolona
- N. Sipuleucel T
- O. Tamoxifeno

Para cada una de las situaciones siguientes, elige la opción más probable de la lista anterior.

1. Este fármaco citotóxico inhibe la timidilato sintetasa y altera la síntesis del ADN.
2. Este antibiótico citotóxico inhibe la topoisomerasa II y causa una mielodepresión significativa.
3. Este fármaco citotóxico puede causar náuseas y vómitos intensos asociados a lesión renal aguda y mielodepresión.
4. Este fármaco citotóxico contiene asparaginasa bacteriana e inhibe el crecimiento de la leucemia linfoblástica aguda.
5. Este fármaco se puede utilizar para elevar el estado de ánimo y estimular el apetito en los pacientes con cáncer.
6. Este fármaco se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama con receptores de estrógenos positivos.
7. Este medicamento compite con la GnRH endógena.
8. Esta vacuna se administra contra el VPH.
9. Este medicamento se utiliza para estimular las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea.
10. Este medicamento es un agonista de la GnRH que se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata.

Respuestas a las preguntas de elección múltiple

Capítulo 1. Introducción a la farmacología

1. E. La rifampicina es un inductor enzimático y afecta al metabolismo de la warfarina. La rifampicina induce el sistema P450 hepático, con lo que aumenta el metabolismo de varios fármacos, como la warfarina. Por tanto, la concentración puede ser subterapéutica, lo que hace que no sea eficaz. Los fármacos que inhiben enzimas afectan a los otros medicamentos de la lista de opciones.
2. B. La vía intravenosa es la vía de administración de fármacos más directa porque evita la necesidad de absorción, que es el paso limitante de la velocidad.
3. B. La fase preclínica incluye animales de laboratorio o se realiza *in vitro*. La fase 1 analiza el metabolismo y la biodisponibilidad del fármaco, además de evaluar su seguridad, y hacen falta personas sanas y/o pacientes. En las fases 2-4 participan pacientes.
4. A. La isoprenalina (isoproterenol) es un agonista no selectivo de los receptores β . El salbutamol y el salmeterol son otros agonistas de los receptores β . Las respuestas B y C son incorrectas porque N-acetil-P-aminofenol es el nombre químico del paracetamol. Se cree que el paracetamol es un inhibidor débil de la síntesis de prostaglandinas (PG) y produce cierta inhibición de la COX-2. El clorhidrato de proguanil interviene en la biosíntesis de las pirimidinas necesarias para la replicación de los ácidos nucleicos, por lo que la respuesta D es incorrecta. La respuesta E es incorrecta porque la sintometrina es una combinación sintética de oxitocina (hormona) y ergometrina, un agonista de los receptores α -adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos (5-HT₂).
5. A. Los receptores β_2 -adrenérgicos son un ejemplo de receptores acoplados a proteínas G. El receptor de la insulina y los receptores del PDGF son receptores unidos a tirosina, y el receptor de esteroides es un receptor unido al ADN.

Capítulo 2. Sistema nervioso periférico

1. C. Cuando se administran antibióticos aminoglucósidos (p. ej., gentamicina, estreptomicina) junto con bloqueantes neuromusculares puede aparecer una reacción tóxica rara, pero grave, que da lugar a parálisis. Se debe a que el aminoglucósido inhibe la captación de calcio necesaria para la liberación mediante exocitosis de la acetilcolina. Se puede revertir mediante la administración de sales de calcio.
2. D. El suxametonio es el principal bloqueante neuromuscular despolarizante que se utiliza como complemento a la anestesia general para permitir la intubación de la vía respiratoria. La mayor parte de los demás bloqueantes neuromusculares utilizados durante la anestesia son no despolarizantes (respuestas A y E) y se pueden revertir con anticolinesterásicos (al contrario de los bloqueantes despolarizantes). La respuesta C (hemicolinio) bloquea la captación de colina, aunque no se utiliza en la práctica clínica. La respuesta B (toxina botulínica) bloquea la liberación de acetilcolina y no se utiliza durante la anestesia (v. pág. 22).
3. B. En una joven que consulta con debilidad muscular y fatiga temprana al final del día o con actividades repetitivas debe sospecharse miastenia grave. Es un trastorno de la transmisión neuromuscular por la presencia de autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que lleva a «fatigabilidad» y debilidad muscular que empeora con el ejercicio, aunque mejora en reposo. El edrofonio es un anticolinesterásico de acción corta selectivo para la unión neuromuscular. A veces se administra por vía intravenosa a los pacientes con sospecha de miastenia grave. Debe haber una mejora transitoria de la fuerza muscular. Sin embargo, se realiza pocas veces porque puede producir bradicardia potencialmente mortal y hacen falta medios para la reanimación. Habitualmente se establece el diagnóstico si el paciente tiene anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina. La respuesta C (neostigmina) es incorrecta porque se utiliza para el tratamiento de la miastenia grave. Las respuestas A y D son incorrectas porque el pancuronio y el alcuronio son fármacos anestésicos (bloqueantes neuromusculares no despolarizantes) y la respuesta E (suxametonio) es un bloqueante neuromuscular despolarizante que tiene poco efecto en los pacientes con miastenia grave (v. [cuadro 2.2](#)).
4. C. El tratamiento médico de la hipertensión inducida por un feocromocitoma se basa en la fentolamina, un potente antagonista de los receptores α -adrenérgicos. El bloqueo de los receptores α -adrenérgicos reduce la resistencia vascular periférica y disminuye la

presión arterial. El uso de antagonistas de los receptores β -adrenérgicos es peligroso (es decir, las respuestas A y B son incorrectas) porque los simpaticomiméticos secretados por el tumor actúan sin oposición sobre los receptores α -adrenérgicos, lo que aumenta tanto la resistencia vascular periférica como la presión arterial. Cuando se ha estabilizado al paciente con fentolamina i.v. (que reducirá de manera segura la presión arterial), el paciente puede recibir fenoxibenzamina oral (respuesta D). Después se puede añadir la respuesta A (propranolol oral). La respuesta E es incorrecta porque la atropina es un antagonista muscarínico.

5. D. La prazosina actúa como antagonista de los receptores α_1 -adrenérgicos y se utiliza para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata y la hipertensión. Los efectos adversos incluyen hipotensión, taquicardia y congestión nasal (v. cuadro 2.12). La respuesta A es incorrecta: La clonidina es un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión resistente y la migraña (v. cuadro 2.11). Las respuestas B y E son incorrectas porque son antihipertensivos que actúan en los receptores β -adrenérgicos. La respuesta C es incorrecta porque la fenilefrina es un agonista α_1 que se puede utilizar en el tratamiento de la hipotensión, aunque habitualmente se usa como descongestionante nasal.
6. A. El bromuro de ipratropio actúa como antagonista muscarínico. Los antagonistas muscarínicos pueden causar los siguientes efectos adversos: visión borrosa, sequedad de boca y piel, dilatación pupilar y retención urinaria. Por tanto, las respuestas B a E son incorrectas.

Capítulo 3. Aparato respiratorio

1. D. En el «rescate» de un paciente con una agudización del asma son útiles tan solo algunos medicamentos. La terapia simple más eficaz en las agudizaciones del asma son los esteroides sistémicos. Los esteroides inhalados son menos eficaces en las agudizaciones del asma. El salmeterol inhalado se utiliza para el tratamiento crónico. Si este paciente no responde a los esteroides orales/i.v. y al magnesio i.v., el siguiente paso sería una perfusión de teofilina. Los esteroides se pueden administrar por vía oral o i.v. (no hay ninguna ventaja clara del tratamiento i.v. respecto al tratamiento oral si el paciente puede tomar comprimidos). Los esteroides sistémicos tardan de 4 a 6 horas en empezar a actuar por cualquiera de estas vías.
2. E. Los síntomas del asma de este paciente no están controlados con su nivel de tratamiento actual. Actualmente está en el estadio 2 de la directriz del tratamiento del asma crónica (v. [tabla 3.1](#)). Seguir solo con el inhalador de salbutamol y beclometasona no está controlando adecuadamente los síntomas, por lo que necesita que se aumente el tratamiento hasta el nivel 3. Esto supondría la prescripción de un agonista β_2 de acción corta inhalado (p. ej., salbutamol) más un agonista β_2 de acción prolongada (ABAP) y un corticoide inhalado a dosis bajas (se puede administrar como un inhalador con una combinación a dosis fija de propionato de fluticasona y salmeterol o budesónida y formoterol). En este paciente se debería suspender el inhalador de beclometasona. Si el paciente siguiera teniendo síntomas y tuviera una respuesta escasa al ABAP, se debería suspender e incrementar la dosis del corticoide inhalado. Si mejorara algo con el ABAP, pero el control siguiera siendo inadecuado, se debería mantener el ABAP y aumentar el corticoide inhalado hasta una dosis moderada. Como no hay datos de infección respiratoria en este caso (es decir, no hay tos productiva ni fiebre, ni crepitantes en el tórax, con constantes vitales normales), podemos asumir que el asma está mal controlada y que no tiene un desencadenante infeccioso de los síntomas; por tanto, no hacen falta antibióticos.
3. C. Los síntomas de esta mujer están mal controlados, por lo que necesita subir un escalón en su tratamiento. Como su FEV_1 es mayor del 50%, de acuerdo con las directrices del NICE necesita que se administre un ABAP o un AMAP, pero el AMAP no es adecuado salvo que se suspenda el AMAC, lo que no es una opción en la lista de respuestas. Se podría haber comenzado con un ABAC inicialmente como alternativa al ipratropio (AMAC) y en la siguiente fase habría sido adecuado el tratamiento con tiotropio (AMAP). Un ABAP más

un corticoide inhalado sería adecuado si los síntomas siguieran estando controlados de forma inadecuada o si el FEV₁ disminuyera por debajo del 50%.

4. B. Este caso corresponde a una mujer que probablemente tenga una agudización de su EPOC con un componente infeccioso. Necesita oxígeno porque su saturación es baja, pero en los pacientes con EPOC se debe tener precaución con la cantidad de oxígeno administrado en caso de que el paciente dependa del impulso hipóxico para respirar y si es retenedor crónico de dióxido de carbono (CO₂). La saturación de la paciente debe ser mayor del 90% y se le debe administrar suficiente oxígeno para asegurarse de conseguirlo con una máscara de oxígeno de tipo Venturi controlada. Dado que es retenedora crónica de CO₂, el objetivo de saturación debe ser del 88-92%. Hay datos que sugieren que administrar 15 l de oxígeno a flujo elevado a pacientes con EPOC puede causar daños significativos y se debe evitar siempre que la saturación del paciente esté en el intervalo previsto. Si esta paciente necesitara teofilina i.v., se debería cambiar la claritromicina por otro antibiótico distinto a un macrólido. La concentración plasmática de teofilina aumentaría porque las enzimas que metabolizan la teofilina estarían ocupadas por los macrólidos y hay un riesgo elevado de toxicidad.
5. C. Este paciente ha consultado por sufrir rinitis alérgica. El tratamiento de la rinitis alérgica se realiza con antihistamínicos orales o nasales (p. ej., cetirizina y clorfeniramina) y glucocorticoides nasales. Se dispone de descongestionantes nasales (p. ej., efedrina) para el tratamiento de la rinitis alérgica. Sin embargo, solo se pueden utilizar 2-3 días seguidos, por lo que no se recomiendan para el tratamiento crónico. La efedrina oral no se utiliza y en este paciente estaría contraindicada porque tiene diabetes e hipertensión. Los modificadores de los leucotrienos se pueden utilizar en pacientes con asma o que no toleran los inhaladores nasales.

Capítulo 4. Aparato cardiovascular

1. D. La metildopa es un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos que se puede utilizar con seguridad durante el embarazo. Se debe evitar en pacientes con hepatopatía o depresión. El bisoprolol es un antagonista de los receptores β -adrenérgicos y puede causar retraso del crecimiento intrauterino y bradicardia neonatal, por lo que se evita durante el embarazo. Sin embargo, se puede utilizar labetalol en la hipertensión materna si es necesario. La furosemida, un diurético del asa, no se utiliza habitualmente como antihipertensivo. Se prescribe con más frecuencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. El losartán (antagonista del receptor de la angiotensina II) y el ramipril (inhibidor de la ECA) están contraindicados porque afectan negativamente al control de la presión arterial y la función renal fetales. También pueden causar oligohidramnios.
2. C. La furosemida (un diurético del asa) es el pilar del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y se debe administrar por vía intravenosa. La bumetanida es también un diurético del asa, aunque se administra como tratamiento de segunda línea. La bendroflumetiazida es un diurético tiazídico que se utiliza para el tratamiento de la hipertensión y raras veces para tratar la insuficiencia cardíaca crónica. El trinitrato de glicerilo es un nitrato y puede ser útil para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (dilata las venas sistémicas, reduciendo la precarga y en consecuencia la necesidad de oxígeno del corazón), aunque no descarga directamente de líquido. La morfina es un opiáceo que puede aliviar la incómoda sensación de disnea asociada al edema pulmonar agudo, aunque tampoco elimina líquido.
3. B. El clopidogrel inhibe la agregación plaquetaria inducida por el ADP mediante la inhibición irreversible de los receptores P2Y. Se utiliza para el tratamiento agudo del IM. El ácido acetilsalicílico es un antiagregante plaquetario, como el clopidogrel, aunque inhibe la síntesis de tromboxano A₂ y la ciclooxygenasa 1. El fondaparinux está químicamente relacionado con las heparinas de bajo peso molecular y aumenta la acción de la antitrombina III sobre el factor Xa, lo que limita la formación de coágulos sanguíneos. El fondaparinux se suele utilizar para el tratamiento agudo del IM (v. pág. 65). La morfina es un opiáceo que se utiliza para el tratamiento del dolor agudo asociado a un IM. La heparina no fraccionada activa la antitrombina III, lo que inhibe la trombina y el factor Xa, y de esta manera inhibe la coagulación sanguínea. Se utiliza para el tratamiento agudo de un IM si hay deterioro de la función renal.

4. C. Las directrices del NICE y las pruebas científicas indican que los pacientes mayores de 55 años o de origen afrocaribeño responden mejor a los antagonistas de los canales del calcio como tratamiento de primera línea de la hipertensión. En los pacientes menores de 55 años que no sean de origen afrocaribeño se debe iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA (siempre que no tengan contraindicaciones. Si hace falta un tratamiento de segunda línea, se puede utilizar una combinación de un inhibidor de la ECA y un antagonista de los canales del calcio. Después, el tratamiento de tercera línea es un diurético tiazídico (p. ej., bendroflumetiazida). Por tanto, la respuesta E sería correcta si el paciente ya estuviera tomando un inhibidor de la ECA y un antagonista de los canales del calcio. La respuesta B es incorrecta porque los β -bloqueantes no se utilizan habitualmente como tratamiento de primera línea de la hipertensión y, sobre todo, se sabe que el paciente tiene asma, y los β -bloqueantes están contraindicados. La respuesta D es incorrecta porque habitualmente no se utilizan diuréticos del asa (p. ej., furosemida) para el tratamiento de la hipertensión.
5. C. Los inhibidores de la ECA reducen las concentraciones de angiotensina II y aldosterona, y así causan vasodilatación y reducción de la presión arterial. También incrementan las concentraciones de bradicinina. La respuesta C es correcta porque los inhibidores de la ECA se excretan por vía renal, por lo que si un paciente está deshidratado por diarrea y vómitos tiene mayor riesgo de lesión renal aguda, por lo que se deben suspender. La respuesta A es incorrecta porque los inhibidores de la ECA pueden incrementar la concentración de potasio, causando hiperpotasemia como efecto adverso. La respuesta B es incorrecta porque la tos es un efecto adverso frecuente, secundario a las mayores concentraciones de bradicinina. La respuesta D es incorrecta porque no se sabe que los inhibidores de la ECA causen habitualmente insuficiencia hepática, aunque se asocian a mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente si hay una estenosis subyacente de la arteria renal. Después del inicio con inhibidores de la ECA y después de cualquier cambio de dosis se deben hacer análisis de sangre (incluyendo urea y electrolitos).
6. E. La respuesta A es incorrecta porque el amlodipino (antagonista de los canales del calcio) no tiene efectos sobre la concentración de electrolitos ni la función renal, por lo que se puede mantener. Las respuestas B y C son parcialmente correctas porque se deben suspender tanto el ibuprofeno (antiinflamatorio no esteroideo) como el ramipril (inhibidor de la ECA). El problema en esta situación es que la combinación de estos fármacos produce hiperpotasemia y lesión renal aguda. El ibuprofeno reduce el flujo sanguíneo renal al inhibir las prostaglandinas que normalmente dilatan los vasos

sanguíneos que fluyen hacia el riñón. La reducción del flujo sanguíneo renal puede causar insuficiencia prerrenal y, si es prolongada, insuficiencia intrarrenal con elevación de la urea, la creatinina y el potasio. La adición de ibuprofeno a un medicamento que ya incrementa el riesgo de hiperpotasemia e insuficiencia renal es peligrosa si no se monitoriza. Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia directamente porque reducen la producción de aldosterona debido a la inhibición de la ECA. Puede haber insuficiencia renal porque los vasos eferentes que salen del riñón dependen de la angiotensina II para contraerse. Así, los inhibidores de la ECA, que reducen la producción de angiotensina II, disminuyen la presión arterial y pueden causar lesión renal, particularmente si hay una estenosis subyacente de la arteria renal, como probablemente ocurra en este caso. La respuesta D es incorrecta porque se puede mantener el amlodipino.

7. E. La respuesta A es incorrecta porque el bisoprolol, un antagonista de los receptores β -adrenérgicos, se utiliza para controlar la frecuencia en la fibrilación auricular. No tiene efectos sobre la coagulación, por lo que no modificará el INR. Además, la paciente lo ha tomado sin problemas hasta ahora y lo debe mantener para garantizar el control de la frecuencia. La respuesta B es incorrecta porque no hay datos de sangrado y el INR no es mayor de 8. La vitamina K revierte los efectos de la warfarina permitiendo la síntesis de los factores II, VII, IX y X. La vitamina K está indicada y se administra por vía intravenosa si hay hemorragia con cualquier INR, o por vía oral si el INR es mayor de 8 pero no hay hemorragia. La respuesta C es incorrecta porque la reducción de la dosis únicamente sería adecuada si el INR fuera menor de 6. La respuesta D es incorrecta porque el incremento de la dosis conllevaría el riesgo de que aumentara aún más el INR y la paciente podría comenzar a sangrar, por lo que esta opción es peligrosa. La respuesta E es correcta porque el INR es mayor de 6 y no hay datos de hemorragia. Es probable que el consumo agudo de alcohol durante el fin de semana haya afectado al metabolismo de la warfarina. La ingesta aguda de alcohol es un inhibidor enzimático y, por tanto, no se degrada la warfarina y se potencian sus efectos anticoagulantes, lo que incrementa el INR y el riesgo de hemorragia. Debe tenerse en cuenta que el consumo crónico de alcohol actúa como inductor enzimático.
8. E. La respuesta E es correcta porque el verapamilo, un antagonista de los canales del calcio, puede causar edema periférico y estreñimiento como efectos adversos. La respuesta A es incorrecta porque la furosemida (diurético del asa) se utiliza para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y debería reducir el edema periférico. La respuesta B es incorrecta. El ramipril es un inhibidor de la ECA y sus efectos adversos frecuentes incluyen tos, calambres musculares e

hiperpotasemia. La respuesta C es incorrecta. El rivaroxabán es un anticoagulante oral directo y su principal efecto adverso es la hemorragia. La respuesta D es incorrecta. La simvastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa y sus efectos adversos habituales incluyen molestias digestivas y mialgias.

9. Las estatinas están contraindicadas en pacientes con hepatopatía porque son metabolizadas por el hígado. El aumento de la concentración de transaminasas séricas (indicativo de insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de efectos adversos, sobretodo miopatía y miositis. Se deben realizar estos análisis de sangre antes de iniciar las estatinas, después del comienzo y a los 12 meses. Si en cualquier momento las transaminasas triplican los valores normales, entonces se deben suspender las estatinas.

La respuesta A, presión arterial, es importante en la valoración del riesgo cardiovascular, aunque no afectará a la prescripción de la simvastatina. La respuesta D es incorrecta. Una biopsia muscular es innecesaria e invasiva. La respuesta B es incorrecta. La creatinina cinasa puede ser útil si se sospecha una miopatía de base. Si está elevada, no se debe prescribir la simvastatina. Sin embargo, la creatinina cinasa no es un análisis de sangre que haga falta medir antes de iniciar un tratamiento con estatinas. La respuesta E es incorrecta porque la simvastatina no se dosifica en función del peso.

10. C. La claritromicina es un inhibidor de las enzimas del citocromo P450. Esta enzima degrada la warfarina y por ello la combinación de estos dos fármacos produce una interacción potencialmente grave. La presencia de claritromicina hace que la warfarina no se metabolice, lo que incrementa su concentración plasmática y, en consecuencia, produce hemorragia y aumento del INR.
11. A. Se ha demostrado que los inhibidores de la ECA, los β -bloqueantes y los nitratos, junto con la hidralazina y la espironolactona, reducen la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Capítulo 5. Riñón y aparato urinario

1. A. El túbulo contorneado distal es el principal lugar en el que se secreta el potasio por la diferencia de potencial negativa que desplaza el sodio hacia el interior de las células parietales y el potasio fuera de las células. La respuesta B es incorrecta, porque el glomérulo es el lugar en el que en general se filtra el plasma. La respuesta C es incorrecta; el aparato yuxtaglomerular es el lugar en el que se secreta la renina. La respuesta D es incorrecta; el asa de Henle es el lugar en el que se reabsorbe aproximadamente el 25% del sodio filtrado. La respuesta E es incorrecta; el túbulo proximal es el lugar en el que se reabsorben dos terceras partes del volumen filtrado, incluyendo el bicarbonato.
2. C. Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiperuricemia, por lo que se deben evitar en los pacientes diagnosticados de gota. También pueden producir hiponatremia, hipopotasemia, hipermagnesemia e hipercalcemia.
3. D. La furosemida, un diurético del asa, hace que se excrete el 25% del sodio filtrado y puede producir una diuresis intensa. La furosemida es el pilar del tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y generalmente se administra por vía intravenosa. La respuesta C es incorrecta. Aunque la bumetanida, un diurético del asa, actúa en el segmento ascendente grueso del asa de Henle, habitualmente se reserva para los pacientes resistentes a la furosemida. La respuesta B es incorrecta. La indapamida es un diurético tiazídico que se utiliza habitualmente como antihipertensivo. Las respuestas A y E son diuréticos ahorradores de potasio que se utilizan para el tratamiento de la ICC.
4. D. La espironolactona es un diurético ahorrador de potasio que produce hiperpotasemia por su acción en las porciones finales del túbulo distal y el túbulo colector (v. [fig. 5.5](#)). La espironolactona es un antagonista competitivo de los receptores de aldosterona y reduce la reabsorción de Na^+ y, en consecuencia, la secreción de K^+ y H^+ . La respuesta A es incorrecta. El amlodipino es un antagonista de los canales del calcio que tiene poco efecto sobre el potasio (v. [cap. 4](#)). La respuesta B también es incorrecta porque el ácido acetilsalicílico es un antiagregante plaquetario con un efecto mínimo sobre el potasio. La respuesta C es incorrecta porque la furosemida es un diurético del asa y, de hecho, reduce la concentración sérica de potasio mediante la inhibición del cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. La respuesta E es incorrecta porque la simvastatina es un fármaco hipocolesterolemizante que tiene poco efecto sobre el potasio (v. [cap. 4](#)).

5. B. La doxazosina es un bloqueante de los receptores α -adrenérgicos. Aumenta el flujo urinario al relajar el músculo liso que rodea la abertura de la uretra en la vejiga. Sin embargo, sus propiedades vasodilatadoras pueden causar hipotensión postural. La respuesta A es incorrecta. El betanecol es un parasimpaticomimético que incrementa la contracción del músculo detrusor y no se utiliza habitualmente en el tratamiento de la HBP. Sin embargo, la hipotensión postural no es un efecto adverso frecuente asociado a este fármaco, mientras que la bradicardia y el cólico intestinal sí lo son. La respuesta C es incorrecta. La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que a veces se utiliza en pacientes con incontinencia de esfuerzo y por ello no se prescribiría en pacientes con HBP. La respuesta D es incorrecta. La finasterida es un inhibidor de la enzima 5α -reductasa y, aunque se utiliza en el tratamiento de la HBP, no se cree que cause hipotensión postural (v. pág. 75). La respuesta E también es incorrecta. La oxibutinina es un antagonista de los receptores muscarínicos que se utiliza en el tratamiento de la incontinencia con tenesmo, no de la HBP.
6. C. La oxibutinina es un antimuscarínico que se utiliza para relajar el músculo detrusor de la vejiga. Tiene propiedades anticolinérgicas, por lo que causa la siguiente constelación de síntomas: sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria y náuseas y vómitos. Por tanto, las respuestas A, B, D y E son incorrectas.
7. D. El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 5 y actúa incrementando los efectos vasodilatadores del óxido nítrico. Esto permite que se mantenga una erección si hay estimulación sexual. Se administra por vía oral. Por tanto, la respuesta E es incorrecta. El alprostadil es un análogo sintético de la prostaglandina E_1 que se administra mediante inyección directa en el cuerpo cavernoso o se aplica a la uretra; no se administra por vía oral, por lo que la respuesta B es incorrecta. Las respuestas C y E son también incorrectas porque la papaverina es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa que se inyecta directamente en los cuerpos cavernosos y causa vasodilatación y una erección.
8. D. Cuando los pacientes reciben tratamiento diurético es importante monitorizar la función renal y los electrolitos. Los diuréticos afectan a la función del riñón y a la excreción y la reabsorción de potasio, sodio, calcio y magnesio. La respuesta A, presión arterial, es incorrecta. Aunque sería importante medir la presión arterial mientras el paciente esté tomando furosemida, especialmente si presenta síntomas, no es el parámetro más importante que se debe monitorizar. Debe recordarse que la furosemida puede reducir la presión arterial porque el agua acompaña al sodio y se excreta con la orina en cantidades mayores, lo que reduce el volumen circulatorio. La respuesta C es incorrecta porque la furosemida no afecta al

hemograma y la respuesta E es incorrecta porque habitualmente no se mide el sodio urinario en los pacientes tratados con furosemida.

Capítulo 6. Aparato digestivo

1. B. Un gastrinoma es un tumor secretor de gastrina que se encuentra en el duodeno o el páncreas y produce múltiples úlceras pépticas refractarias y recurrentes en el duodeno distal y el yeyuno proximal. Estos tumores secretores de gastrina, con la consiguiente secreción excesiva de HCl, caracterizan el síndrome de Zollinger-Ellison. Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison a menudo tienen diarrea grave porque el HCl produce hiperperistaltismo e inhibe la actividad de la lipasa. La respuesta es B porque la presencia de múltiples úlceras más diarrea en un joven debe plantear la posibilidad de que haya tumores secretores de gastrina.
Aunque tiene factores de riesgo para las respuestas A, C, D y E, es poco probable que hayan producido varias úlceras en todo el tubo digestivo y diarrea.
2. C. La ranitidina es un antagonista H_2 que actúa inhibiendo la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales. La ranitidina puede causar náuseas y diarrea y, a largo plazo, ginecomastia, por su moderada afinidad por los receptores de andrógenos. La respuesta A es incorrecta porque el clorhidrato de aluminio no produce ginecomastia, aunque se utiliza como antiácido en la dispepsia. La respuesta B es incorrecta porque la amoxicilina es un antibiótico que no se sabe que cause ginecomastia. La respuesta D es incorrecta porque el misoprostol, un análogo sintético de prostaglandinas utilizado como profilaxis contra las úlceras inducidas por AINE, tiene más probabilidad de causar diarrea y, en las mujeres, alteraciones menstruales. La respuesta E es incorrecta; el omeprazol (un IBP) causa síntomas digestivos y cefalea.
3. B. La cimetidina inhibe las enzimas del citocromo P450, lo que reduce el metabolismo de fármacos como la warfarina y potencia su efecto farmacológico. Es probable que esta paciente recibiera previamente una dosis doble de un IBP, por lo que su médico general añadió un antagonista de los receptores H_2 . Se cree que la cimetidina es un inhibidor más potente de las enzimas del P450 que la ranitidina. Es probable que esta paciente estuviera anticoagulada en exceso, lo que causó la hemorragia. No se sabe que las respuestas A, C, D y E inhiban las enzimas del citocromo P450.
4. D. La metoclopramida es un procinético que mejora la motilidad gástrica y, por tanto, es el antiemético más útil en pacientes con síntomas por retraso del vaciado gástrico. La cetirizina (un antagonista de los receptores H_1) es útil en el tratamiento de la cinetosis y la enfermedad vestibulococlear, por lo que la respuesta A es incorrecta. La respuesta B, dexametasona, también es incorrecta.

Habitualmente se utiliza en el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la terapia citotóxica. La respuesta C es incorrecta porque la levomepromazina es un antagonista dopaminérgico que se utiliza generalmente para las náuseas y los vómitos en cuidados paliativos. La respuesta E, ondansetrón, un antagonista de los receptores 5-HT₃, no es el antiemético preferido en los pacientes con gastroparesia.

5. D. Las directrices recomiendan el ondansetrón como antiemético eficaz en las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. Esto se debe a que antagonizan los receptores 5-HT₃ en la zona gatillo de quimiorreceptores, que es estimulada por las toxinas citotóxicas asociadas a la quimioterapia (v. pág. 84). Las respuestas A, B, C y E son incorrectas porque estos antieméticos actúan por mecanismos ligeramente diferentes. La metoclopramida y la domperidona son antagonistas de los receptores dopaminérgicos, mientras que la cetirizina es un antagonista de los receptores de histamina. La proclorperazina antagoniza los receptores dopaminérgicos, histamínicos y muscarínicos.
6. B. La clorpromazina (un antiemético) antagoniza varios receptores, entre ellos los receptores dopaminérgicos. La reducción de la dopamina en los pacientes con enfermedad de Parkinson causa empeoramiento de los síntomas y, por tanto, está contraindicada. La respuesta A es incorrecta; la cimetidina es un antagonista de los receptores H₂ que se utiliza para reducir la secreción gástrica de ácido y habitualmente no se utiliza como antiemético. La respuesta C es incorrecta; la cetirizina es un antagonista de los receptores H₁ que no se sabe que afecte a los receptores dopaminérgicos, por lo que no está contraindicada en los pacientes con enfermedad de Parkinson. La respuesta D es incorrecta; la dexametasona, un glucocorticoide, se utiliza en el tratamiento de las náuseas y los vómitos, aunque no tiene ningún efecto conocido sobre los síntomas de la enfermedad de Parkinson. De manera similar, tampoco se sabe que el ondansetrón cause problemas en estos pacientes.
7. E. El tratamiento oral con mesalazina-5-ASA es el tratamiento de elección para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa (CU) leve a moderada. También se piensa que la mesalazina reduce el riesgo de cáncer colorrectal asociado a la CU. La respuesta A, azatioprina, es incorrecta porque este fármaco se utiliza en los pacientes que no toleran los corticoides o que necesitan varios ciclos de corticoides. La azatioprina interfiere con la síntesis de purinas y deprime las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos, mecanismo por el cual atenúa la inflamación. La respuesta B, ciclosporina, también es incorrecta porque generalmente se prescribe a pacientes con colitis refractaria grave. La respuesta C, cutícula de ispágula, se utiliza en el tratamiento del estreñimiento

proximal asociado a la CU porque es un laxante formador de volumen, aunque no se utiliza para mantener la remisión. La respuesta D es incorrecta porque el infliximab es un anticuerpo monoclonal que se utiliza para inducir la remisión en pacientes con CU de moderada a grave cuya enfermedad ha sido resistente a los esteroides y/o a los otros fármacos inmunodepresores.

8. E. El sen es un laxante estimulante, mientras que la lactulosa (respuesta B) es un laxante osmótico que incrementa el contenido de agua del intestino. La respuesta A, cutícula de ispágula, es un laxante formador de volumen, motivo por el que es incorrecta. Se cree que la respuesta C, metilcelulosa, es un fármaco formador de volumen, aunque se utiliza predominantemente en el tratamiento de la obesidad, motivo por el que es incorrecta. La respuesta D, aceite de menta, es incorrecta. Se utiliza como relajante del músculo liso y antiespasmódico.

Capítulo 7. Sistema endocrino y aparato reproductor

1. B. Esta pregunta se relaciona con la infrecuente complicación de mielodepresión y neutropenia asociada al carbimazol. Un hemograma completo indicará si hay neutropenia, por lo que la respuesta B es la prueba más importante porque el paciente consulta por sufrir faringitis. Antes de prescribir carbimazol el médico debe pedir al paciente que comunique cualquier síntoma de infección, incluyendo dolor de garganta, para poder identificar la neutropenia medicamentosa y, si está presente, suspender el carbimazol. Aunque el carbimazol puede causar hepatitis y sería sensato hacer pruebas funcionales hepáticas, la hepatitis es infrecuente y la consulta fue por faringitis, por lo que la respuesta B es más adecuada que la D. Las respuestas A y E serían útiles, pero, como se ha indicado, no corresponden a la prueba más importante que se debería hacer inicialmente. En la anamnesis no hay datos que indiquen que este paciente sea diabético, por lo que la respuesta C (glucosa) no es lo más importante que se debe analizar.
2. A. La amiodarona es un antiarrítmico de clase III (v. [cap. 4](#)) que bloquea los canales de sodio y calcio. Se prescribe a pacientes con cardiopatía estructural que necesitan tratamiento por fibrilación auricular. La amiodarona es rica en yodo, que inhibe la conversión de T_4 en T_3 y la secreción de hormonas. La amiodarona puede causar hipertiroidismo (los síntomas que presenta este paciente) o hipotiroidismo, y se deben realizar pruebas de función tiroidea antes de prescribirla y 6 meses después. La respuesta B es incorrecta. El carbimazol se utiliza para tratar el hipertiroidismo, aunque no se prescribe para el tratamiento de la fibrilación auricular. La respuesta D es incorrecta. La levotiroxina se utiliza para tratar el hipotiroidismo. La respuesta E es incorrecta. Aunque muchas veces se utilizan antagonistas de los receptores β -adrenérgicos para controlar a pacientes con fibrilación auricular, no causan síntomas de hipertiroidismo. De hecho, se prescribe propranolol para aliviar la taquicardia, el temblor y el nerviosismo asociados con el hipertiroidismo. La respuesta C es incorrecta porque el yoduro se utiliza en el tratamiento de la tirotoxicosis y no en el de la fibrilación auricular.
3. D. Un β -bloqueante (p. ej., atenolol) puede enmascarar los signos de alarma (p. ej., temblor, palpitaciones) de la hipoglucemia. Los pacientes que toman gliclazida (una sulfonilurea) tienen riesgo de hipoglucemia porque estimula la secreción endógena de insulina

mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes de ATP en las células β pancreáticas, por lo que la combinación de gliclazida con un β -bloqueante debe prescribirse con precaución. La respuesta A es incorrecta. Como se ha indicado, la gliclazida puede causar hipoglucemia, particularmente en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. La respuesta B es incorrecta. El alcohol puede producir sofocos si el paciente recibe gliclazida, además de incrementar el riesgo de hipoglucemia grave. La respuesta C es incorrecta. La gliclazida causa aumento de peso (igual que las otras sulfonilureas). La respuesta E es incorrecta. Si se omite una dosis de gliclazida, el paciente no debe tomar una dosis doble porque el riesgo de hipoglucemia es muy elevado.

4. D. El caso es sugestivo de diabetes de tipo 1 como diagnóstico más probable. El paciente, un niño, consulta con poliuria, polidipsia y pérdida de peso, con hiperglucemia y glucosuria asociadas. El tratamiento más adecuado de la diabetes de tipo 1 es la insulina subcutánea, porque los pacientes con diabetes de tipo 1 no producen suficiente insulina como consecuencia de la destrucción autoinmune del páncreas, por lo que la respuesta D es correcta. La respuesta A es incorrecta. La acarbosa es un inhibidor de la α -glucosidasa que se utiliza en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, combinada con metformina y control de la alimentación. La diabetes de tipo 2 habitualmente afecta a pacientes de mayor edad que tienen sobrepeso y son inactivos, y no es el diagnóstico en este caso. La respuesta B es incorrecta. Aunque es importante que todos los pacientes con diabetes eviten los alimentos con elevado contenido de grasa o azúcares, la modificación de la alimentación no es un tratamiento suficiente para el control de la diabetes de tipo 1, por ser pacientes que tienen imposibilidad de secretar insulina y riesgo de hiperglucemia significativa no controlada que puede llevar a la cetoacidosis diabética y a la muerte. Las respuestas C y E son fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, por lo que son incorrectas.
5. B. Se puede utilizar la pioglitazona como tratamiento de segunda o tercera línea de la diabetes de tipo 2, aunque puede tardar hasta 3 meses en alcanzar su efecto máximo. Pese a todo, puede reducir la necesidad de insulina exógena en el 30%, por lo que la respuesta B es correcta. La pioglitazona se ha asociado a aumento del riesgo de fracturas óseas y cáncer de vejiga, por lo que las respuestas C y D son incorrectas. La pioglitazona causa aumento de peso, por lo que la respuesta A es incorrecta. La pioglitazona causa retención de líquidos y está contraindicada en los pacientes con insuficiencia cardíaca, por lo que la respuesta es incorrecta. La metformina es un antidiabético seguro en la insuficiencia cardíaca (v. págs. 97-98). La pioglitazona puede producir insuficiencia hepática y el médico debe monitorizar

las pruebas funcionales hepáticas.

6. B. La dapagliflozina es un inhibidor del SGLT-2. Se utiliza combinada con otros antidiabéticos en el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Además de causar poliuria, hipotensión e hipoglucemia, uno de sus principales efectos adversos son las infecciones urinarias (p. ej., secreción peniana y disuria), por lo que B es la respuesta correcta. La acarbosa es un inhibidor de la α -glucosidasa y causa flatulencia y diarrea como efectos adversos, por lo que la respuesta A es incorrecta. La linagliptina es un inhibidor de la DPP4 y sus efectos adversos incluyen molestia digestiva, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y pancreatitis, por lo que la respuesta C es incorrecta. La liraglutida es un agonista del GLP-1 que también causa molestias digestivas y pancreatitis. La pioglitazona produce aumento de peso y retención de líquido e incrementa el riesgo de cáncer de vejiga, aunque generalmente no produce infecciones urinarias. Por tanto, las respuestas D y E son incorrectas.
7. C. La fludrocortisona (respuesta C) se utiliza para aportar mineralocorticoides en la insuficiencia suprarrenal. En relación con la reposición de los glucocorticoides, en los pacientes con enfermedad de Addison se utiliza hidrocortisona. Las respuestas B y D son incorrectas. La dexametasona y la prednisolona son glucocorticoides, aunque habitualmente se utilizan para el tratamiento de enfermedades alérgicas e inflamatorias. No se utilizan como fármacos de primera línea para la reposición en la insuficiencia suprarrenal. La respuesta A es incorrecta. La beclometasona es un glucocorticoide muy potente sin efecto mineralocorticoide que se utiliza por vía tópica para tratar la rinitis alérgica y el eczema. La respuesta E es incorrecta. La triamcinolona es un glucocorticoide que se utiliza para el tratamiento de la artritis.
8. C. La osteoporosis es un efecto adverso metabólico del tratamiento crónico con glucocorticoides y se debe al catabolismo de la matriz proteica del hueso. La respuesta A es incorrecta. Los glucocorticoides causan hipoglucemia porque alteran el metabolismo de los hidratos de carbono. Durante el tratamiento con corticoides se debe monitorizar la glucemia porque los pacientes tienen riesgo de diabetes mellitus. Las respuestas B y D son incorrectas. Los glucocorticoides causan atrofia muscular y adelgazamiento de la piel porque alteran el metabolismo de las proteínas. La respuesta E es incorrecta. Los glucocorticoides producen redistribución de la grasa, por lo que los pacientes presentan una cara de luna llena característica y obesidad central.
9. C. Los ACOG contienen estrógenos y progestágenos. Constituyen un método anticonceptivo eficaz, aunque no se deben prescribir a pacientes con determinadas enfermedades. No se deben prescribir ACOG a pacientes con migraña por el riesgo de ictus isquémico, por

lo que la respuesta C es la correcta. La respuesta A es incorrecta. El asma no es una contraindicación a los ACOC. La respuesta B es incorrecta. Es la hipertensión el trastorno que es una contraindicación a los ACOC, una vez más por el riesgo de ictus. La respuesta D es incorrecta. Haber tenido un embarazo previo no es una contraindicación a los ACOC. Una enfermedad hepática es una contraindicación a los ACOC, pero no una enfermedad renal, por lo que la respuesta E es incorrecta.

10. D. La fenitoína es un inductor del citocromo P450, por lo que aumenta el metabolismo del anticonceptivo que contiene solo progesterona y reduce su efecto anticonceptivo. Las respuestas A (amiodarona), B (ciprofloxacino), C (eritromicina) y E (valproato sódico) son inhibidores del citocromo P450 que reducen el metabolismo del anticonceptivo que contiene solo progesterona.
11. A. Los bifosfonatos, de los cuales el alendronato es un ejemplo, son los fármacos de primera línea para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Están contraindicados en la insuficiencia renal grave. Pueden aparecer fracturas femorales atípicas con el tratamiento crónico con bifosfonatos. Esta complicación también puede aparecer en pacientes que toman denosumab. La respuesta B es incorrecta. El ergocalciferol es la forma inactiva de la vitamina D que contribuye a la absorción del calcio en el tubo digestivo. Se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis, aunque no se sabe que produzca fracturas atípicas. La respuesta C es incorrecta. El raloxifeno estimula los osteoblastos e inhibe los osteoclastos, por lo que se utiliza como tratamiento de tercera línea de la osteoporosis. Está contraindicado en los pacientes que han tenido una tromboembolia venosa previa, aunque no se sabe que cause fracturas atípicas. La respuesta D es incorrecta. El estroncio es prescrito por especialistas para el tratamiento de la osteoporosis grave. La respuesta E es incorrecta. La teriparatida es una paratirina recombinante que, cuando se administra a dosis bajas, estimula la actividad de los osteoblastos. Causa cefalea y artralgias, aunque no fracturas atípicas.
12. B. La bendroflumetiazida, un diurético tiazídico utilizado para el tratamiento de la hipertensión, causa hiperglucemia, particularmente en pacientes en situación de riesgo. No se conoce el mecanismo, aunque actualmente se sabe que los diuréticos tiazídicos inducen hipopotasemia. Se sabe que la carencia de K^+ inhibe la secreción de insulina por el páncreas, por lo que la glucemia no se reduce como en una situación normal (v. [cap. 5](#)). El alopurinol, la respuesta A, se utiliza para la profilaxis de la gota y de la litiasis de ácido úrico, aunque no se sabe que cause hiperglucemia. El celecoxib (respuesta C) es un AINE utilizado en el tratamiento de la inflamación asociada a la artrosis grave. Puede causar diversos efectos adversos, como

hemorragia, úlcera gástrica e insuficiencia renal, aunque no se sabe que cause hiperglucemia. El paracetamol (respuesta D) se utiliza para tratar el dolor y no se sabe que produzca hiperglucemia. El ramipril, respuesta E, es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina que se utiliza en el tratamiento de la hipertensión, aunque no se sabe que cause hiperglucemia. Las estatinas (que se utilizan en el tratamiento de la hipercolesterolemia) y los esteroides (utilizados en el tratamiento de la inflamación) también pueden causar hiperglucemia, por lo que se debe monitorizar la glucemia en los pacientes que inicien estos tratamientos.

Capítulo 8. Sistema nervioso central

1. A. Habitualmente se administra levodopa para el control de los síntomas en los pacientes con enfermedad de Parkinson recién diagnosticada. Sin embargo, es un precursor inmediato de la dopamina y atraviesa la barrera hematoencefálica. Después es descarboxilada a dopamina por la acción de la dopa descarboxilasa, por lo que la respuesta D es incorrecta. La carbidopa es la respuesta correcta. Este fármaco inhibe la dopa descarboxilasa a nivel periférico y no atraviesa la barrera hematoencefálica. Esto inhibe la conversión extracerebral de L-dopa en dopamina. Suele combinarse con levodopa en un mismo comprimido y se administra a la mayor parte de los pacientes para minimizar los efectos adversos, siendo un tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson. La respuesta B es incorrecta. La domperidona es un agonista dopaminérgico que bloquea la estimulación de los receptores de dopamina en la periferia. La respuesta C es incorrecta. La entacapona es un inhibidor de la COMT que inhibe la degradación de dopamina en el SNC y no afecta a la dopa descarboxilasa. La respuesta E es incorrecta. La selegilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa. La enzima MAO_B normalmente es responsable de la degradación de la dopamina, aunque es inhibida por la selegilina.
2. C. Las benzodiazepinas tienen varios efectos adversos; son frecuentes la somnolencia, la ataxia y la reducción del rendimiento psicomotor. Por tanto, la respuesta C es correcta. Debido a esto, los pacientes que toman benzodiazepinas deben tener cuidado cuando conduzcan, por lo que la respuesta A no es correcta. La respuesta B es incorrecta. La toma de benzodiazepinas con alcohol puede potenciar los efectos depresores sobre el SNC y causar depresión respiratoria. La respuesta D es incorrecta. Si un paciente toma una sobredosis solo de benzodiazepinas, se puede revertir con flumazenilo. La respuesta E es incorrecta. Los pacientes que toman benzodiazepinas durante más de 4-6 semanas pueden llegar a hacerse dependientes, por lo que si se suspenden bruscamente puede aparecer un síndrome de abstinencia; por eso, a los pacientes les deben prescribir tan solo tratamientos cortos o bien deben retirarse lentamente las benzodiazepinas.
3. D. El propranolol es un bloqueante de los receptores beta-adrenérgicos y puede ser muy eficaz en el alivio de las manifestaciones somáticas de la ansiedad causadas por una estimulación simpática intensa. El propranolol bloquea una liberación excesiva de catecolaminas. Sin embargo, también causa broncoconstricción y se debe evitar en pacientes con asma. La respuesta A es incorrecta. La buspirona es un agonista

serotoninérgico (5-HT_{1A}) indicado para el alivio a corto plazo del trastorno de ansiedad generalizada. No es particularmente útil en las manifestaciones somáticas de la ansiedad relacionada con hablar en público. La respuesta B es incorrecta. El midazolam es una benzodiazepina. Aunque las benzodiazepinas de acción corta (p. ej., diazepam) son útiles a corto plazo para tratar la ansiedad, el midazolam tiene un inicio de acción más lento y una semivida más prolongada, y habitualmente se utiliza para el estado epiléptico y en anestesia. La respuesta C es incorrecta. El fenobarbital es un barbiturato e incrementa la inhibición mediada por el GABA por su acción sobre el receptor GABA_A. Se pueden utilizar los barbitúricos para reducir la ansiedad, aunque no se prescriben habitualmente por los efectos adversos significativos asociados (p. ej., insuficiencia respiratoria). La respuesta E es incorrecta. El zolpidem es un hipnótico de nueva generación que habitualmente se utiliza para tratar el insomnio, no la ansiedad.

4. B. El citalopram es un ejemplo de ISRS. Los ISRS generalmente son el tratamiento de primera línea en la depresión de moderada a grave, junto con las terapias psicológicas. Bloquean los transportadores de serotonina, lo que inhibe la recaptación de serotonina hacia el interior de las terminaciones nerviosas desde la hendidura sináptica. Sería importante que el médico general advirtiera al paciente del aumento de la ansiedad y de la agitación durante las primeras fases del tratamiento. La respuesta A es incorrecta. La amitriptilina es un ATC. Los ATC se utilizan como tratamiento de segunda o tercera línea de la depresión. La respuesta C es incorrecta. La mirtazapina es un antidepresivo atípico con actividad bloqueante de los receptores α_2 -adrenérgicos, lo que lleva a un aumento de la cantidad de noradrenalina en la hendidura sináptica. La respuesta D es incorrecta. La moclobemida es un ejemplo de un inhibidor reversible de la MAO_A. Los inhibidores de la MAO bloquean la acción de las enzimas que metabolizan las monoaminas y tienen propiedades antidepresivas. Son particularmente eficaces en pacientes con manifestaciones atípicas o histéricas. Sin embargo, debido a sus interacciones con los alimentos y con otros fármacos, habitualmente se reservan para la depresión refractaria. La respuesta E es incorrecta. La venlafaxina es un IRSN y está contraindicada en los pacientes con hipertensión. Esto se debe a que los IRSN incrementan la presión arterial. También se prescribe como tratamiento de segunda línea si dos ISRS no consiguen controlar los síntomas depresivos.
5. E. Antes de prescribir litio a un paciente se debe medir la función renal. El litio se excreta por vía renal y no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal porque hay un riesgo significativo de toxicidad por el litio. La respuesta E es correcta. Se deben realizar

pruebas de función tiroidea antes de iniciar el tratamiento y cada 6-12 meses, porque el litio puede causar hipotiroidismo. La respuesta A es incorrecta. Aunque es útil disponer de un hemograma antes de iniciar cualquier tratamiento, no es esencial medirlo, al contrario de la urea y los electrolitos (U + E) y las pruebas de función tiroidea. La respuesta B es incorrecta. La realización de pruebas funcionales hepáticas es importante cuando se comienza cualquier tratamiento, aunque como el litio se excreta por vía renal, es más importante medir U + E. La respuesta C es incorrecta. El litio causa muchas interacciones medicamentosas y efectos adversos. Se deben medir las concentraciones de litio al menos cada 3 meses y durante cualquier enfermedad intercurrente y se deben realizar pruebas funcionales renales y tiroideas en situación inicial y cada 6-12 meses. La respuesta D es incorrecta. Aunque puede ser útil medir las concentraciones de paratirina y calcio, no son esenciales antes de prescribir el litio. Debe tenerse en cuenta que antes de prescribir litio es importante hacer también un ECG y pesar al paciente, porque el litio puede causar arritmias cardíacas y aumento de peso.

6. B. El litio es un estabilizador del estado de ánimo utilizado con frecuencia y, aunque no está claro su mecanismo, es útil para el tratamiento de la manía y el trastorno bipolar. Sin embargo, el litio tiene una semivida prolongada y un índice terapéutico estrecho. Se excreta por vía renal, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, y se deben evitar los fármacos que puedan afectar a la función renal. Respuesta A. El amlodipino, un bloqueante de los canales del calcio, es un antihipertensivo adecuado ya que no se sabe que incremente la concentración plasmática de litio. Las respuestas B y C son incorrectas. La bendroflumetiazida es un diurético tiazídico y la furosemida es un diurético del asa. Los diuréticos favorecen la pérdida renal de sodio y afectan a la reabsorción en los túbulos renales. Su acción farmacológica puede incrementar el litio plasmático, con la consiguiente toxicidad: vómitos, temblor, ataxia y somnolencia. Las respuestas D y E son incorrectas. El losartán, un bloqueante de los receptores de angiotensina, y el ramipril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), reducen el filtrado glomerular e incrementan la reabsorción tubular de litio, lo que aumenta su riesgo de toxicidad. Por tanto, en los pacientes que tomen litio se deben evitar los diuréticos y los inhibidores de la ECA. Si se deben prescribir, se debe monitorizar con cuidado la función renal y la concentración de litio. Debe tenerse en cuenta que los AINE también afectan a la función renal e incrementan el riesgo de toxicidad (v. [cap. 5](#)).
7. D. La respuesta D es correcta. La moclobemida es segura en pacientes con enfermedad cardiovascular. Los inhibidores de la MAO, como la moclobemida, son útiles en el tratamiento de la depresión y las fobias

con manifestaciones atípicas o histéricas. Sin embargo, se deben evitar los ATC en pacientes con enfermedades cardiovasculares porque pueden causar trastornos de la conducción. La respuesta A es incorrecta. No se debe prescribir moclobemida simultáneamente con ISRS (p. ej., fluoxetina) porque la combinación puede causar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal con hipertermia, temblor, agitación, sudoración y dilatación pupilar, todo lo cual puede tener como consecuencia un colapso cardiovascular. La respuesta B es incorrecta. Los ATC (p. ej., amitriptilina imipramina) se deben utilizar con precaución en pacientes con epilepsia porque reducen el umbral convulsivo. No se sabe que la moclobemida cause problemas significativos en los pacientes con epilepsia. La respuesta C es incorrecta. La moclobemida bloquea la acción de las enzimas MAO_A y MAO_B, que intervienen en el metabolismo de las monoaminas. La MAO de la pared intestinal y del hígado normalmente degrada la tiramina ingerida, aunque cuando la MAO está inhibida, la tiramina da lugar a la liberación de noradrenalina hacia la circulación, lo que produce un aumento potencialmente mortal de la presión arterial. Los jarabes para la tos contienen aminas simpaticomiméticas, por lo que se deben evitar por el riesgo elevado de hipertensión grave. Por los mismos motivos se deben evitar las dietas ricas en queso y carne de caza. La respuesta E es incorrecta. La moclobemida produce sequedad de boca, visión borrosa e hipotensión postural como consecuencia del bloqueo muscarínico y simpático. Los ATC causan aumento de peso además de visión borrosa y sequedad de boca.

8. D. La respuesta D es correcta porque el valproato sódico se utiliza a menudo como tratamiento de primera línea para las convulsiones tónico-clónicas (como se describe en la pregunta). Bloquea los canales de sodio voltaje-dependientes, al mismo tiempo que incrementa el contenido de GABA del encéfalo cuando se administra durante un período prolongado. No se debe administrar valproato sódico a pacientes con disfunción hepática. La respuesta A es incorrecta. La etosuximida inhibe los canales de calcio de tipo T y atenúa las oscilaciones talamocorticales que son fundamentales para la generación de las crisis de ausencia. La etosuximida puede empeorar las convulsiones tónico-clónicas. La respuesta B es incorrecta. La lamotrigina, uno de los nuevos anticonvulsivos, inhibe la liberación de glutamato. La respuesta C es incorrecta. La fenitoína bloquea los canales de sodio voltaje-dependientes, aunque ya no se utiliza como tratamiento de primera línea de la epilepsia por su inadecuado perfil de efectos adversos y su estrecho margen terapéutico. La respuesta E es incorrecta. La vigabatrina inhibe la degradación del GABA en el SNC mediante la inhibición de la GABA transaminasa, la enzima que normalmente es responsable del metabolismo del GABA

en el interior de la neurona.

Capítulo 9. Drogadicción

1. C. El cannabis causa un estado de conciencia alterado y los consumidores notan «subidón» y están eufóricos y socialmente desinhibidos. La respuesta A es incorrecta. El cannabis causa taquicardia y dilatación pupilar. La respuesta B es incorrecta. El cannabis estimula el apetito y los consumidores a menudo tienen «hambre porrera». La respuesta D es incorrecta. El cannabis se utiliza para tratar la espasticidad en la esclerosis múltiple y como antiemético en determinadas situaciones. Los opioides se utilizan en la práctica clínica como analgésicos. El cannabis habitualmente se fuma o se toma por vía oral con alimentos, pero no se inyecta, por lo que la respuesta E es incorrecta. Las experiencias negativas incluyen ansiedad, pensamientos paranoides y conciencia de uno mismo. El consumo crónico de cannabis incrementa el riesgo de presentar esquizofrenia.
2. E. La abstinencia de opioides hace que los consumidores se sientan irritables, angustiados e inquietos. Por tanto, la respuesta A es incorrecta. La respuesta B es incorrecta porque el apetito no cambia de forma aguda. Los síntomas autónomos del síndrome de abstinencia incluyen fiebre, sudores y piloerección; por tanto, la respuesta C es incorrecta. La respuesta D es incorrecta. Los pacientes tienen las pupilas dilatadas durante el síndrome de abstinencia. Los pacientes intoxicados por opioides pueden tener las pupilas contraídas.
3. E. La vareniclina es un agonista parcial de los receptores nicotínicos de acetilcolina y reduce el deseo compulsivo de consumir nicotina. Es segura en los pacientes con epilepsia. Causa sueños anormales, cefalea y flatulencia. La respuesta A es incorrecta. Aunque reduce el deseo compulsivo de consumir nicotina mediante la inhibición selectiva de la captación neuronal de noradrenalina y dopamina, el bupropión está contraindicado en los pacientes con epilepsia porque puede reducir el umbral convulsivo. La respuesta B es incorrecta. El disulfiram se utiliza para ayudar a los pacientes a mantener la abstinencia del alcohol. La respuesta C es incorrecta. El flumazenilo es un antagonista del receptor de benzodiazepinas. La respuesta D es incorrecta. El etanol se utiliza como antídoto en la intoxicación por metanol.

Capítulo 10. Dolor y anestesia

1. C. Este paciente actualmente está en el escalón 1 de la escala analgésica de la OMS; toma un fármaco no opioide (paracetamol) y un adyuvante (ibuprofeno). Como el dolor persiste, la analgesia debe avanzar hasta el escalón 2: un opioide débil (codeína), un fármaco no opioide (paracetamol) y un adyuvante si está siendo eficaz y no hay contraindicaciones (ibuprofeno); por tanto, la respuesta C es correcta. La respuesta A es incorrecta; el ácido acetilsalicílico no es un opioide débil. La respuesta B es incorrecta; la morfina es un opioide potente que se debe administrar cuando el dolor aumenta a pesar de administrar analgesia en el escalón 2 o cuando es muy intenso. La respuesta D es incorrecta porque el paciente está en el escalón 2 de la escala de la OMS, no en el 3. Además, se debe mantener el ibuprofeno porque no hay contraindicaciones y es un antiinflamatorio útil en el dolor de la artrosis. Es importante que los pacientes con dolor tomen paracetamol a intervalos regulares como forma de analgesia, por lo que el ibuprofeno y la codeína solos no son suficientes (v. [fig. 10.1](#)).
2. B. El Sr. Jones necesita analgesia con opioides debido a la intensidad del dolor y necesita que se actúe rápidamente. También necesita un medicamento que no se excrete principalmente por vía renal debido a su lesión renal aguda, que se manifiesta por el incremento de la creatinina. El fentanilo es un agonista selectivo de los receptores μ que se metaboliza principalmente en el hígado. Tiene un inicio de acción rápido (5 minutos) cuando se absorbe en la mucosa oral. Sufre un importante metabolismo de primer paso, por lo que no es especialmente eficaz cuando se administra por vía oral. Por tanto, las pastillas de fentanilo son el mejor tratamiento a demanda para el dolor incidente del Sr. Jones, debido a su insuficiencia renal. Las otras opciones que se señalan no son adecuadas porque se acumulan en la insuficiencia renal. Si la función renal fuera normal, la diacetilmorfina (respuesta A) sería un fármaco útil para el dolor incidente debido a su rápido inicio de acción. El sulfato de morfina y la oxicodona (respuestas D y E) tienen un inicio de acción ligeramente más lento y son menos útiles en el dolor que aparece rápidamente. La metadona (respuesta C) se utiliza principalmente para ayudar a los adictos a abandonar la morfina o la diacetilmorfina.
3. E. Los sofocos (respuesta E) se deben a la liberación de histamina asociada a la analgesia por opioides. La respuesta A es incorrecta; los opioides suprimen la tos. La respuesta B es incorrecta; los opioides causan estreñimiento (no diarrea) porque estimulan la actividad colinérgica en los ganglios de la pared intestinal, lo que causa espasmo del músculo liso. La respuesta C es incorrecta; los opioides

estimulan el núcleo parasimpático del tercer par craneal, lo que causa constricción pupilar. Los pacientes con toxicidad por opioides presentan pupilas puntiformes. La respuesta D es incorrecta; los opioides reducen la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono, lo que lleva a una respiración superficial y enlentecida. Esto puede causar depresión respiratoria, un grave efecto adverso. Los opioides también producen estasis pancreática, somnolencia, sedación y vómitos.

4. A. El sumatriptán es un agonista de los receptores 5-HT₁ y se cree que contrae las arterias dilatadas relacionadas con las migrañas. Los triptanos pueden causar tirantez torácica y sensación de hormigueos. La respuesta B es incorrecta. El pizotifeno es un antagonista de los receptores 5-HT₁. Sin embargo, se utiliza para la profilaxis de la migraña porque puede reducir la inflamación vascular asociada a las migrañas. La respuesta C es incorrecta. Los antagonistas de los receptores β -adrenérgicos se utilizan para la profilaxis de la migraña, aunque no es esta la acción del sumatriptán. La respuesta D es incorrecta. Los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej., ibuprofeno) se utilizan como tratamiento de las crisis migrañosas agudas. La respuesta E es incorrecta. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (p. ej., amitriptilina) son antidepresivos tricíclicos que a veces se utilizan para la profilaxis de una migraña, aunque, una vez más, este no es el mecanismo de acción del sumatriptán.
5. B. El isoflurano se utiliza para el mantenimiento de la anestesia, aunque tiene pocos efectos sobre el aparato cardiorrespiratorio (en comparación con el halotano), por lo que su uso es adecuado. No obstante, el isoflurano puede irritar las vías respiratorias y producir tos y laringoespasma. También puede precipitar isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad coronaria. La respuesta A es incorrecta. Aunque el enflurano es un anestésico inhalado que se utiliza para el mantenimiento de la anestesia, está contraindicado en los pacientes con epilepsia, por lo que se debe evitar en este paciente. La respuesta C es incorrecta. El halotano se utiliza como anestésico inhalado para el mantenimiento; sin embargo, tiene un margen terapéutico estrecho y hay riesgo de depresión cardiorrespiratoria, además de necrosis hepática grave. Por este motivo ha sido sustituido en gran medida por el isoflurano y el sevoflurano. La respuesta D es incorrecta. El etomidato por vía intravenosa no se utiliza para el mantenimiento de la anestesia, sino para la inducción rápida de la anestesia general. La respuesta E es incorrecta. Se puede utilizar la ketamina por vía intravenosa para mantener la anestesia, aunque se utiliza con poca frecuencia debido a la elevada incidencia de disforia y alucinaciones en adultos.

Capítulo 11. Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

1. D. El ibuprofeno es un ejemplo de un AINE. Se debe evitar en los pacientes con insuficiencia renal y úlceras gastrointestinales por sus efectos sobre las plaquetas, la mucosa gástrica y los vasos sanguíneos renales (v. [cuadro 11.5](#)). Por tanto, las respuestas A y C son incorrectas. En algunos pacientes con asma, los AINE pueden inducir broncoespasmo y por ello en esta población de pacientes se deben utilizar con precaución. Por tanto, la respuesta B es incorrecta. Los AINE pueden causar trastornos hepáticos con poca frecuencia, por lo que se deben utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática. El ibuprofeno y otros AINE se utilizan para el tratamiento de la inflamación articular, por lo que la respuesta D es correcta (v. [cuadro 11.5](#)).
2. E. La hidroxicloroquina es un FARME y un antipalúdico. Su principal efecto adverso es la toxicidad retiniana, por lo que se debe monitorizar periódicamente la visión de los pacientes mientras tomen hidroxicloroquina. Las sales de oro pueden causar diarrea, ulceración y mielodepresión; por tanto, la respuesta A es incorrecta. La respuesta B es incorrecta. Se ha descrito que la sulfasalazina produce oligospermia. La respuesta C es incorrecta. Los esteroides (p. ej., prednisona) producen adelgazamiento de la piel. La respuesta D es incorrecta. La penicilamina produce una pérdida del gusto transitoria, además de mielodepresión.
3. E. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF- α y deprime el sistema inmunitario. Por tanto, puede llevar a la reactivación de una tuberculosis antigua, motivo por el que se debe excluir un antecedente de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento. El adalimumab también está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca y en mujeres embarazadas o que estén en período de lactancia. Las respuestas A a D no son motivos para excluir la prescripción de anticuerpos monoclonales.
4. E. Los pacientes con psoriasis deben recibir emolientes para utilizarlos libremente y con frecuencia para hidratar la piel. El tratamiento de primera línea de la psoriasis incluye tratamientos tópicos (corticoides, análogos de la vitamina D y ditranol con preparados de brea). El tratamiento de segunda línea incluye fototerapia, psoralenos y fármacos sistémicos, como ciclosporina y metotrexato (por tanto, la respuesta B es incorrecta). El tratamiento de tercera línea se realiza con antagonistas del TNF, como adalimumab y etanercept. La respuesta E es correcta. La brea de hulla modifica la queratinización,

aunque sus efectos adversos incluyen irritación cutánea, erupción acneiforme y fotosensibilidad. La respuesta A es incorrecta. El butirato de clobetasona es un esteroide tópico de potencia moderada; el propionato de clobetasol es un esteroide muy potente (v. cuadro 11.11). La respuesta C es incorrecta. No se debe utilizar ditranol ni brea de hulla en pacientes con psoriasis pustulosa. La respuesta D es incorrecta. El calcipotriol es un análogo de la vitamina D que inhibe la proliferación epidérmica y la diferenciación de los queratinocitos. Como interviene en el metabolismo de la vitamina D, no se debe administrar a pacientes con trastornos del calcio.

5. C. Esta situación indica una reacción anafiláctica a la penicilina. El tratamiento incluye adrenalina intramuscular (por tanto, la respuesta E es incorrecta), que actúa en los receptores α_2 causando vasoconstricción y en los receptores β_2 causando broncodilatación (por tanto, la respuesta C es correcta). La adrenalina intravenosa puede hacer que el corazón del paciente se pare porque llega al corazón una cantidad enorme de adrenalina, que produce una arritmia rápida, por lo que se debe evitar. La broncoconstricción está causada por las prostaglandinas, no por la histamina, por lo que la respuesta A es incorrecta (v. cuadro 11.13). Una reacción anafiláctica está mediada por anticuerpos de tipo IgE (no IgA) y es una reacción de hipersensibilidad de tipo I (no de tipo II). Por tanto, la respuesta B es incorrecta. La prometazina es un antiguo antagonista de los receptores H_1 , con acción sedante, por lo que la respuesta D es incorrecta.

Capítulo 12. Enfermedades infecciosas

1. B. La gentamicina (un aminoglucósido) es un inhibidor de la síntesis de proteínas y es útil frente a bacterias gramnegativas. Se une irreversiblemente a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e inhibe la traducción del ARNm a proteínas. La gentamicina es bactericida y se utiliza en el tratamiento de las infecciones urinarias graves y la endocarditis bacteriana. Las tetraciclinas, los macrólidos y la clindamicina son también inhibidores de la síntesis de proteínas. La combinación amoxicilina-clavulánico y el meropenem son inhibidores de la síntesis de la pared celular, por lo que las respuestas A y C son incorrectas. El metronidazol inhibe la síntesis de ácidos nucleicos y ADN, por lo que la respuesta D es incorrecta. El metronidazol se utiliza en el tratamiento de las infecciones por bacterias anaerobias (p. ej., en pacientes con neumonía por aspiración o sepsis intraabdominal). La trimetoprima es un antifolato que afecta a la síntesis de purinas y del ADN bacteriano, por lo que la respuesta E es incorrecta.
2. E. La vancomicina es un glucopéptido que se utiliza en el tratamiento de la colitis pseudomembranosa grave por *C. difficile*. Se ha asociado a ototoxicidad, nefrotoxicidad y síndrome del hombre rojo, particularmente a concentraciones plasmáticas elevadas. Por tanto, es esencial medir las concentraciones de vancomicina cuando se administra a los pacientes. La gentamicina (un aminoglucósido) también produce nefrotoxicidad y ototoxicidad. El levofloxacino (una quinolona) causa molestias digestivas y lesión tendinosa, por lo que la respuesta B es incorrecta. El metronidazol también causa molestias digestivas y no se debe consumir alcohol mientras se tome, por lo que la respuesta C es incorrecta. La eritromicina y la trimetoprima no son causas de ototoxicidad y nefrotoxicidad, por lo que las respuestas C, A y D son incorrectas. La eritromicina (un macrólido eficaz contra la mayor parte de las bacterias grampositivas) puede causar lesión hepática e ictericia si se utiliza de forma crónica y la trimetoprima puede producir una erupción grave, aunque es más probable que sea un síndrome de Stevens-Johnson. También puede causar un aumento transitorio de la creatinina y una lesión renal aguda.
3. A. La historia clínica de este paciente sugiere una infección de transmisión sexual, como la que producen las clamidias. Se puede administrar azitromicina (un macrólido) en una dosis única en las infecciones no complicadas del aparato genital causadas por clamidia. Los macrólidos se unen reversiblemente a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y afectan a la síntesis de proteínas. También se utilizan como alternativa eficaz en los pacientes alérgicos a las

penicilinas. El ciprofloxacino (una quinolona) suele utilizarse en los pacientes con pielonefritis, que tienen un cuadro más agudo con malestar, dolor en el flanco y suprapúbico, fiebre y temblores. Por tanto, la respuesta B es incorrecta. Habitualmente se prescribe amoxicilina con ácido clavulánico en los pacientes con infecciones de las vías respiratorias bajas, por lo que la respuesta C es incorrecta. El meropenem (respuesta D) se utiliza como antibiótico de segunda o tercera línea, y no se emplea en el tratamiento de las infecciones por clamidias. Aunque la trimetoprima se utiliza en el tratamiento de las IVU, generalmente no se utiliza en el tratamiento de las infecciones por clamidias. Por tanto, la respuesta E es incorrecta. Sin embargo, la doxiciclina también se utiliza en el tratamiento de las clamidias.

4. B. La claritromicina es un antibiótico macrólido utilizado en el tratamiento de las infecciones respiratorias, particularmente en los pacientes alérgicos a la penicilina. Sin embargo, es un inhibidor de las enzimas del citocromo P450 y, en consecuencia, puede aumentar la toxicidad de la warfarina. Los macrólidos también pueden causar hepatitis colestásica. En estos pacientes se debe valorar la monitorización de las pruebas de función hepática y del INR. Las respuestas A y B son incorrectas. Aunque se utiliza amoxicilina y la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias bajas (IVRB), no sería correcto administrar esos antibióticos a un paciente alérgico a la penicilina. El cotrimoxazol (respuesta D) se utiliza en el tratamiento de las infecciones respiratorias, aunque se utiliza sobre todo para el tratamiento de la neumonía por *P. jiroveci*, que se ve la mayor parte de las ocasiones en pacientes inmunodeprimidos. La respuesta E es incorrecta. Aunque a veces se utiliza el levofloxacino en las IVRB graves, no se sabe que afecte a las enzimas del citocromo P450.
5. D. La respuesta A es incorrecta porque no tratar la bacteriuria asintomática puede dar lugar a una cistitis o a una pielonefritis en la madre, o llevar a una reducción del crecimiento intrauterino del feto y a trabajo de parto y parto prematuros. La trimetoprima (respuesta B) está contraindicada en los dos primeros trimestres del embarazo porque es teratogénica. La doxiciclina (respuesta C) también es incorrecta porque no es un antibiótico que se utilice habitualmente en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias y sobre todo porque puede causar retraso del crecimiento óseo e hipoplasia dental, por lo que está contraindicada en mujeres embarazadas y en período de lactancia. La nitrofurantoína es el más seguro de los antibióticos enumerados para el tratamiento de la bacteriuria asintomática. Sin embargo, se debe evitar en el tercer trimestre porque puede causar hemólisis neonatal. Se debe evitar el ciprofloxacino (respuesta E) porque hay un riesgo teórico de causar problemas articulares neonatales si se toma durante el embarazo.

6. E. La rifampicina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN y tiene un efecto bactericida en el tratamiento de la tuberculosis. Además, se sabe que produce coloración naranja de los líquidos corporales. Por otro lado, los pacientes que tomen rifampicina deben tener precaución cuando tomen otros medicamentos porque la rifampicina induce las enzimas del citocromo P450 (v. pág. 18). El etambutol es bacteriostático y se administra por vía oral. Produce una neuritis óptica reversible, por lo que la respuesta A es incorrecta. La isoniazida es bactericida y puede ser hepatotóxica y causar agranulocitosis y una neuropatía periférica. Por tanto, la respuesta B es incorrecta. La piridoxina (respuesta D) también es incorrecta porque se administra para reducir el riesgo de neuritis periférica asociada a la isoniazida. La pirazinamida, que es el último medicamento que se utiliza para tratar la tuberculosis, causa hepatotoxicidad y está contraindicada en los pacientes con gota porque eleva la concentración plasmática de ácido úrico. Por tanto, la pirazinamida, respuesta C, es incorrecta.
7. C. La nevirapina es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, similar al efavirenz. Estos dos fármacos se administran por vía oral y pueden producir una erupción cutánea, mareo y cefalea. Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa también son inductores de las enzimas del citocromo P450. La lamivudina, la didanosina y la zidovudina son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, por lo que las respuestas A, B y E son incorrectas. Los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa se administran por vía oral en el tratamiento de la infección por el VIH y pueden causar mielodepresión, con las consiguientes anemia y neutropenia, además de náuseas, cefaleas y mialgias. El ritonavir es un inhibidor de la proteasa, por lo que la respuesta D es incorrecta. Los inhibidores de la proteasa inhiben la proteína específica de virus del VIH que escinde el producto poliproteínico de la traducción, que es inerte, en varias proteínas estructurales y funcionales, y se utilizan en el tratamiento de las infecciones por el VIH en combinaciones con inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa.
8. E. Las vacunas contra la rubéola, el sarampión, parotiditis epidémica y la poliomielitis oral son vacunas que contienen virus atenuados vivos. La vacuna contra la difteria contiene toxinas bacterianas inactivadas, por lo que la respuesta A es incorrecta. Las vacunas contra la hepatitis A y la poliomielitis parenteral son vacunas compuestas por virus inactivados, por lo que las respuestas B y D son incorrectas. La vacuna contra la hepatitis B se obtiene mediante ingeniería genética, por lo que la respuesta C es incorrecta.
9. C. El mebendazol se utiliza para el tratamiento de oxiuros. Pertenece a la familia de los benzimidazoles, que impiden la polimerización de los microtúbulos. No se debe administrar a embarazadas.

La ivermectina se utiliza en el tratamiento de las tenias porque produce parálisis tónica del sistema muscular periférico del helminto. También se utiliza en el tratamiento de las infecciones por estrongiloides, pero no por oxiuros. Por tanto, la respuesta A es incorrecta. El levamisol se utiliza en el tratamiento de la infección por el nematodo *A.*

lumbricoides, por lo que la respuesta B es incorrecta. Estimula los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular y produce parálisis espástica y expulsión de los helmintos. La nitrosamina también se utiliza en el tratamiento de las tenias, por lo que la respuesta D es incorrecta. El prazicuantel es el fármaco de elección en todas las infecciones por esquistosomas y no por oxiuros, por lo que la respuesta E es incorrecta.

10. A. La cloroquina es un esquizonticida y se considera que es segura en embarazadas. No afecta a los hipnozoítos, y en la mayor parte de las áreas *P. falciparum* es resistente a la cloroquina, por lo que es necesaria la quimioprofilaxis combinada con antifolatos. La mefloquina (respuesta C) es incorrecta. No se considera que sea segura en el embarazo porque puede causar malformaciones fetales. La mefloquina es también un esquizonticida, aunque no tiene efectos sobre los gametocitos de *P. falciparum*. Sin embargo, se utiliza como quimioprofilaxis. No obstante, la quinina (de la misma familia que la mefloquina) es segura en el embarazo y es el tratamiento de elección en la malaria por *P. falciparum* resistente a la cloroquina. La dapsona y la sulfonamida son antifolatos y afectan a todas las fases de crecimiento del parásito de la malaria. Sin embargo, como son antifolatos, se deben evitar en el embarazo, por lo que las respuestas B y E son incorrectas. La primaquina es eficaz frente a los hipnozoítos y los gametocitos. Es útil para la cura radical de la malaria recurrente y la prevención de la transmisión de *P. falciparum*. No obstante, está contraindicada en el embarazo, por lo que la respuesta D es incorrecta.

Capítulo 13. Cáncer

1. C. El melfalán es un fármaco alquilante que se utiliza para tratar neoplasias malignas hematológicas. El cisplatino es un compuesto de platino que inhibe la síntesis del ADN; por tanto, la respuesta A es incorrecta. La dactinomicina es un antibiótico citotóxico que interfiere con la ARN polimerasa, por lo que la respuesta B es incorrecta. El metotrexato es un antimetabolito antagonista del folato, por lo que la respuesta D es incorrecta. La vinblastina es un alcaloide de la vinca que inhibe la polimerización de los microtúbulos, por lo que la respuesta E es incorrecta.
2. B. La ciclofosfamida produce cistitis hemorrágica porque un metabolito urinario de la ciclofosfamida, la acroleína, causa toxicidad urotelial. Se puede paliar con una elevada ingesta de líquido. La ciclofosfamida también puede producir fibrosis pulmonar intersticial, anorexia, pancreatitis y, a dosis elevadas, cardiotoxicidad. El clorambucilo, que se utiliza en el tratamiento de las neoplasias malignas hematológicas, puede causar mielodepresión y erupción generalizada grave, aunque no se sabe que cause cistitis hemorrágica, por lo que la respuesta A es incorrecta. La doxorubicina produce toxicidad generalizada y cardiotoxicidad dependiente de la dosis, pero no cistitis hemorrágica, motivo por el que la respuesta C es incorrecta. El melfalán es un fármaco alquilante similar a la ciclofosfamida, aunque no se sabe que produzca cistitis hemorrágica, por lo que la respuesta D es incorrecta. El metotrexato es un antimetabolito que inhibe competitivamente la dihidrofolato reductasa, con el consiguiente bloqueo de la síntesis del ADN. Causa mielodepresión y no cistitis hemorrágica, por lo que la respuesta E es incorrecta.
3. C. La vincristina es un alcaloide de la vinca o inhibidor mitótico, y se sabe que esta clase de quimioterápicos produce problemas neurológicos, porque la polimerización de la tubulina es relativamente indiscriminada. No se sabe que la bleomicina produzca neuropatía, por lo que la respuesta A es incorrecta. La bleomicina se utiliza en el tratamiento del linfoma, aunque generalmente produce fibrosis pulmonar. No se sabe que el metotrexato produzca neuropatía; con más frecuencia causa mielodepresión, mucositis y neumonitis, por lo que la respuesta B es incorrecta. La mercaptopurina se convierte en un nucleótido purínico falso que altera la síntesis del ADN y se utiliza como tratamiento de mantenimiento en la leucemia aguda; no es frecuente que cause neurotoxicidad, por lo que la respuesta C es incorrecta. El rituximab se utiliza en el tratamiento del linfoma, aunque no se sabe que cause

neuropatía, por lo que la respuesta D es incorrecta. Habitualmente causa hipotensión y fiebre durante la perfusión, y puede empeorar las enfermedades cardiovasculares.

4. C. El gen de fusión *BCR-ABL* se encuentra en la mayor parte de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y en algunos pacientes con leucemia linfoblástica aguda; está en el cromosoma 22 y se conoce como cromosoma Philadelphia. El imatinib es un inhibidor de la tirosina cinasa *BCR-ABL* que actúa sobre la tirosina cinasa anormal generada por una alteración del cromosoma Philadelphia. Por tanto, el imatinib es el tratamiento más adecuado en esta situación. El everolimús actúa como inhibidor de la cinasa mTOR y no se utiliza para tratar la LMC, por lo que la respuesta A es incorrecta. La hidrox urea se utiliza en el tratamiento de la LMC y de la policitemia rubra vera, pero actúa mediante la inhibición de la ribonucleótido reductasa y no sobre el gen *BCR-ABL*, por lo que la respuesta B es incorrecta. El oxaliplatino es un compuesto de platino que inhibe la síntesis del ADN y se utiliza en el tratamiento de cánceres pulmonares, cervicales, vesicales y testiculares, por lo que la respuesta D es incorrecta. La procarbazona es un derivado de metilhidralazina con acciones de inhibidor de la monoaminoxidasa y citotóxica. Inhibe la síntesis de ADN y ARN, y se utiliza en el tratamiento de linfoma de Hodgkin. Causa una reacción adversa con el alcohol, por lo que la respuesta E es incorrecta.
5. D. El rituximab produce lisis de los linfocitos B por su efecto sobre la proteína CD20 que se expresa en la superficie de los leucocitos. Se administra mediante perfusión intravenosa para el tratamiento del linfoma. El cetuximab está autorizado para el tratamiento de los cánceres colorrectales metastásicos que sobreexpresan los receptores del factor de crecimiento epidérmico, por lo que la respuesta A es incorrecta. Los pacientes con cánceres de pulmón que sobreexpresan mutaciones del EGFR se tratan con erlotinib, que inhibe la fosforilación intracelular de la tirosina cinasa asociada al EGFR, motivo por el que la respuesta B es incorrecta.
- El nivolumab es un anticuerpo anti-PDL1 que ha sido autorizado para el tratamiento del melanoma avanzado, por lo que la respuesta C es incorrecta. Los pacientes con cáncer de mama que expresa receptores HER2 reciben tratamiento con trastuzumab, que actúa sobre el receptor de HER2, y las células se paran durante la fase G₁ del ciclo celular, por lo que hay menor proliferación de las células malignas, motivo por el que la respuesta E es incorrecta.

Respuestas a las preguntas de asociación

Capítulo 1. Introducción a la farmacología

Interacciones con el receptor y farmacocinética

1. C. Activación de la adenilil ciclasa. La activación continuada de la adenilil ciclasa por la toxina colérica da lugar a la secreción de grandes cantidades de líquido.
2. A. Absorción del fármaco. Los fármacos habitualmente se absorben en el intestino delgado y entran en la circulación portal, donde sufren un metabolismo extenso que hace que entre una menor cantidad del fármaco en la circulación sistémica. Esto se conoce como metabolismo de primer paso. La lidocaína tiene un elevado grado de metabolismo de primer paso, por lo que se debe administrar por otra vía.
3. G. Antagonista competitivo. La naloxona actúa como antagonista competitivo en los receptores de opioides y de esta manera reduce la capacidad del agonista, heroína, de activar el receptor.
4. Q. Reacción metabólica de fase 2. El paracetamol se conjuga con ácido glucurónico y sulfato. Cuando se ingieren dosis elevadas de paracetamol se saturan estas vías y el fármaco es metabolizado por oxidasas de función mixta, lo que da lugar a la formación del metabolito tóxico N-acetil-benzoquinona, que es inactivado por el glutatión. Cuando se agota el glutatión, este metabolito tóxico reacciona con los componentes nucleofílicos de la célula, lo que da lugar a necrosis hepática y renal. Se puede administrar N-acetilcisteína porque incrementa la formación de glutatión en el hígado y las reacciones de conjugación.
5. L. Activación de la adenilil ciclasa.
6. I. Distribución del fármaco. Los fármacos muy liposolubles, como el tiopental, se acumulan en la grasa y su semivida es mucho mayor en los pacientes obesos que en los delgados.
7. A. Absorción del fármaco. La morfina es una base débil y está muy cargada en el estómago; en el estómago se absorbe de manera escasa y errática, por lo que se debe administrar en inyección o en cápsulas de liberación diferida.
8. P. Metabolismo de fase 1. La fenitoína induce el sistema del citocromo P450 hepático, por lo que incrementa el metabolismo de varios fármacos. Por tanto, la concentración de estos otros fármacos puede ser subterapéutica, lo que hace que no sean eficaces. Esto pone de

manifiesto la importancia de saber cómo se metabolizan los fármacos.

9. O. Interacción farmacocinética. Los AINE producen este efecto reduciendo la síntesis de prostaglandinas en el riñón, con lo que disminuye el flujo sanguíneo y en consecuencia la excreción de agua y sodio. De esta manera incrementan el volumen sanguíneo y la presión arterial, por la propiedad farmacocinética del fármaco sobre la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción.
10. J. Excreción de un fármaco. La filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular determinan en qué medida se excreta un fármaco por los riñones, excreción que puede disminuir en ancianos y en pacientes con enfermedades renales.
11. D. Cumplimiento. Para que algunos fármacos sean eficaces se deben tomar a intervalos regulares para mantener concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio. Esto es particularmente importante con algunos antibióticos, porque las concentraciones plasmáticas deben ser suficientes para destruir las bacterias.

Capítulo 2. Sistema nervioso periférico

Fármacos: acciones y efectos adversos

1. G. La lidocaína es un anestésico local que bloquea los canales de sodio y, en consecuencia, la conducción nerviosa, al unirse a la sexta región transmembranaria del cuarto dominio. Se bloquean preferentemente las fibras nociceptivas pequeñas (del dolor), por su elevada proporción de superficie a volumen. Por tanto, los anestésicos locales son útiles porque el movimiento y el tacto no se ven afectados.
2. C. La toxina botulínica A se puede administrar mediante inyección local. Inhibe la liberación de acetilcolina porque inactiva la actina, que es necesaria para la exocitosis. Puede causar parálisis motora, con lo que alivia los síntomas.
3. A. El atracurio es un bloqueante neuromuscular no despolarizante que actúa como antagonista competitivo al unirse al receptor nicotínico de acetilcolina. Su principal efecto adverso es la hipotensión, aunque el broncoespasmo puede ser problemático en los pacientes con asma por la liberación de histamina desde los mastocitos.
4. D. La clonidina es un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos utilizado en el tratamiento de la migraña hipertensiva. Puede causar somnolencia e hipotensión (v. [tabla 2.5](#)).
5. La fenilefrina es un agonista de los receptores α_1 -adrenérgicos utilizado en el tratamiento de la congestión nasal. Puede causar hipertensión y bradicardia refleja (v. [tabla 2.5](#)).
6. I. La neostigmina es un anticolinesterásico y se puede utilizar para revertir el efecto de los bloqueantes no despolarizantes (p. ej., atracurio), pero no de los bloqueantes despolarizantes. Actúa inhibiendo la acetilcolinesterasa y de esta manera incrementa la cantidad de acetilcolina en la hendidura sináptica, lo que potencia la transmisión colinérgica.
7. B. La atropina es un antagonista muscarínico que produce taquicardia y de esta manera contrarresta los efectos bradicardizantes de los bloqueantes neuromusculares despolarizantes, que activan los receptores muscarínicos.
8. I y N. La piridostigmina se utiliza por vía oral en el tratamiento de la miastenia grave y tiene pocas acciones parasimpáticas. La respuesta correcta es la fisostigmina, que es un anticolinesterásico que atraviesa la barrera hematoencefálica y es selectivo para la unión parasimpática posganglionar. Puede reducir la presión intraocular, por lo que se utiliza en el tratamiento del glaucoma. Sin embargo, sus efectos secundarios incluyen bradicardia, hipotensión, secreciones excesivas

y broncoconstricción.

9. J. La fentolamina se une reversiblemente. Debe tenerse en cuenta que la fenoxibenzamina es un antagonista irreversible de los receptores α -adrenérgicos. Reducen la presión arterial mediante el bloqueo de la vasoconstricción mediada por los receptores α -adrenérgicos.
10. E. La carbidopa inhibe la dopa descarboxilasa e incrementa la concentración de dopamina, pero no afecta a la síntesis de noradrenalina.
11. P. La reserpina es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la esquizofrenia y reduce los depósitos de noradrenalina a nivel presináptico, impidiendo la acumulación de noradrenalina en las vesículas. La noradrenalina desplazada es degradada inmediatamente por la monoaminoxidasa y, por tanto, es incapaz de ejercer efectos simpáticos.
12. K. Fenelzina (inhibidor de la monoaminoxidasa). Impide la degradación de las catecolaminas liberadas, de manera que la noradrenalina que sale de la vesícula está protegida y finalmente sale de la terminación nerviosa.

Capítulo 3. Aparato respiratorio

Fármacos activos en el aparato respiratorio y sus efectos adversos y contraindicaciones

1. H. Salbutamol. Un efecto adverso del salbutamol es el temblor.
2. D. Montelukast. Estos son los efectos adversos frecuentes del montelukast.
3. C. Ipratropio. Está contraindicado en la hiperplasia prostática benigna y el glaucoma.
4. E. Naloxona. Se utiliza para revertir los efectos de los opiáceos.
5. A. Aminofilina. Tiene un margen terapéutico estrecho, por lo que se deben medir con frecuencia sus concentraciones.

Capítulo 4. Aparato cardiovascular

Mecanismo de acción de los antiarrítmicos

1. H. Lidocaína. Los fármacos de la clase Ib se administran en las arritmias ventriculares después de un infarto de miocardio.
2. B. Amiodarona. Los fármacos de la clase III son bloqueantes de los canales de potasio. La amiodarona también bloquea los canales de sodio y calcio.
3. L. Verapamilo. Los fármacos de la clase IV reducen la duración del potencial de acción mediante el antagonismo del calcio.
4. E. Digoxina. Es un glucósido cardíaco con propiedades antiarrítmicas. Se utiliza en el tratamiento de la fibrilación auricular e inhibe la Na/K ATPasa de la membrana de los miocitos.
5. J. Procainamida. Es un fármaco de la clase Ia que se utiliza en el tratamiento de las arritmias ventriculares.
6. F. Flecainida. Es un fármaco de la clase Ic que bloquea los canales de sodio, de manera similar a los de las clases Ia e Ib, pero que no muestra preferencias por los canales refractarios. Se utiliza en el tratamiento de la fibrilación auricular en pacientes con corazones estructuralmente normales.
7. I. Metoprolol. Es un fármaco de la clase II (antagonista de los receptores β -adrenérgicos). Incrementa el período refractario del nódulo AV y previene los episodios recurrentes de taquicardia supraventricular.
8. A. Adenosina. Este antiarrítmico se utiliza para diagnosticar la taquicardia ventricular.

Efectos adversos y contraindicaciones de los fármacos cardiovasculares

1. A. Adenosina.
2. M. Procainamida.
3. B. Amiodarona.
4. O. Verapamilo.
5. K. Losartán.
6. I. Trinitrato de glicerilo.
7. L. Metoprolol.
8. E. Digoxina. Los glucósidos cardíacos tienen un intervalo terapéutico muy estrecho, por lo que la toxicidad es relativamente frecuente. Los efectos de los glucósidos cardíacos aumentan si disminuye el potasio plasmático por una menor competición en el sitio de unión al K^+ de la Na/K ATPasa. Esto tiene importancia clínica porque muchos diuréticos, que a menudo se utilizan para tratar la insuficiencia

cardíaca, reducen el potasio plasmático, lo que incrementa el riesgo de arritmias inducidas por los glucósidos.

9. N. Espironolactona.
10. F. Enoxaparina.

Tratamiento adecuado

1. A. Adrenalina. En una situación de parada cardíaca se debe administrar adrenalina al 1:10.000 por vía intravenosa. En la anafilaxia se administra adrenalina al 1:1.000 por vía intramuscular.
2. I. Fondaparinux. Esta heparina de bajo peso molecular se utiliza para la prevención de la formación de más coágulos después de un infarto de miocardio.
3. F. Digoxina. Este glucósido cardíaco se utiliza en el tratamiento de la fibrilación auricular. Habitualmente se prescriben β -bloqueantes para controlar la frecuencia, pero como este paciente tiene asma, están contraindicados. Los fármacos de segunda línea para el control de la frecuencia son los antagonistas de los canales del calcio, aunque no son adecuados por la alergia de la paciente. Se puede utilizar la digoxina como tratamiento para el control de la frecuencia.
4. K. Fenoxibenzamina. Es un antagonista de los receptores α -adrenérgicos que se utiliza en el tratamiento de las crisis hipertensivas relacionadas con el feocromocitoma. El tratamiento con β -bloqueantes (p. ej., bisoprolol) es peligroso porque los simpaticomiméticos secretados por el tumor actúan sin competencia en los receptores α -adrenérgicos, lo que incrementa tanto la resistencia vascular periférica como la presión arterial.
5. E. Dipyridamol. Este fármaco inhibe las fosfodiesterasas que intervienen en la inhibición de la agregación plaquetaria. Se usa con ácido acetilsalicílico para la profilaxis del ictus en pacientes con accidentes isquémicos transitorios.
6. G. Ezetimiba. Este hipolipemiente está indicado cuando el colesterol sigue estando elevado a pesar de hacer cambios intensivos en la alimentación y del tratamiento con estatinas a dosis altas. Inhibe la absorción de colesterol en el duodeno. Los aceites de pescado se usan en el tratamiento de las elevaciones graves de los triglicéridos.

Capítulo 5. Riñón y aparato urinario

Mecanismo de acción y efectos adversos de los fármacos

1. P. El sildenafil está contraindicado en pacientes que toman nitratos porque ambos fármacos producen vasodilatación, lo que puede dar lugar a hipotensión grave.
2. B. La amilorida bloquea la reabsorción de sodio por las células principales y así reduce la diferencia de potencial a través de la célula, con lo que disminuye la secreción de K^+ . La espironolactona (respuesta R) es un diurético ahorrador de potasio, actúa mediante antagonismo competitivo de los receptores de aldosterona, reduciendo la reabsorción de Na y, en consecuencia, la secreción de K^+ y H^+ .
3. L. El litio es un estabilizador del estado de ánimo que se administra para tratar el trastorno bipolar. Sin embargo, puede inhibir la acción de la ADH. La ADH se libera desde la neurohipófisis e incrementa la expresión de las acuaporinas. Esto incrementa la cantidad de agua que se reabsorbe pasivamente, lo que concentra la orina. Cuando hay litio, la ADH no ejerce sus efectos y por ello el paciente excreta grandes cantidades de orina diluida. La desmopresina (respuesta D) es un análogo de la ADH, por lo que tiene el efecto contrario al litio.
4. K. La indapamida es un diurético tiazídico. Inhibe el cotransportador de Na^+/Cl^- . De manera similar a los diuréticos del asa (respuesta H), incrementa la secreción de K^+ y H^+ hacia los túbulos colectores, pero, por el contrario, los diuréticos tiazídicos reducen la excreción de Ca^{2+} por un mecanismo que posiblemente suponga la estimulación del intercambio de Na^+/Ca^{2+} a través de la membrana basolateral.
5. R. La solifenacina es un antagonista de los receptores muscarínicos que se utiliza para el tratamiento de la incontinencia con tenesmo. Debido a sus propiedades anticolinérgicas, está contraindicada en los pacientes con glaucoma (igual que la oxibutinina y la tolterodina).
6. M. El manitol es un diurético osmótico y reduce la reabsorción pasiva de agua por su presencia en la luz tubular. Los diuréticos osmóticos, al contrario de los diuréticos tiazídicos y del asa, no se utilizan en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.
7. J. El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que bloquea la producción de prostaglandinas inhibiendo la ciclooxigenasa. En los pacientes en los que el flujo sanguíneo renal depende de las prostaglandinas vasodilatadoras, el ibuprofeno puede precipitar un episodio de insuficiencia renal. El paracetamol (respuesta N) tiene poco efecto sobre el riñón y ningún efecto sobre la retención de sal y agua.

8. P. El sildenafil causa vasodilatación porque inhibe la degradación del GMPc mediada por la fosfodiesterasa y se utiliza en el tratamiento de la disfunción eréctil, aunque puede afectar a otros lechos vasculares y producir estos síntomas. Aunque el alprostadilo (respuesta A) se emplea en el tratamiento de la disfunción eréctil, sus principales efectos adversos incluyen dolor peneano y priapismo.
9. G. La eplerenona es un diurético ahorrador de potasio que actúa por antagonismo competitivo de la aldosterona, mientras que la amilorida (respuesta B) actúa bloqueando los canales de sodio. La combinación de diuréticos ahorradores de potasio e inhibidores de la ECA aumenta el riesgo de hiperpotasemia. Los inhibidores de la ECA producen hiperpotasemia porque inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona (v. [cap. 4](#)), mientras que los diuréticos ahorradores de potasio reducen la secreción de potasio en la parte final del túbulo distal y los túbulos colectores.
10. I. La furosemida es un diurético del asa que inhibe el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$. Esto incrementa la cantidad de sodio que llega al túbulo colector, lo que aumenta la secreción de K^+ y H^+ . También se inhibe la reabsorción de calcio y magnesio por la disminución de la diferencia de potencial a través de la célula que normalmente se genera por la recirculación del potasio. La indapamida es incorrecta porque es un diurético tiazídico. De manera similar a los diuréticos del asa, los diuréticos tiazídicos incrementan la secreción de K^+ y H^+ hacia los túbulos colectores, pero, por el contrario, reducen la excreción de Ca^{2+} por un mecanismo que posiblemente supone la estimulación del intercambio de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ a través de la membrana basolateral.
11. H. La finasterida es un inhibidor de la 5α -reductasa que convierte la testosterona en el andrógeno dihidrotestosterona, más potente. Esta inhibición lleva a una reducción del tamaño de la próstata y por ello mejora el flujo de orina. Por tanto, se utiliza en el tratamiento de la HPB.
12. N. El mirabegrón es un agonista β selectivo que se ha autorizado recientemente para el tratamiento de la hiperactividad vesical. La solifenacina, aunque se utiliza en pacientes con hiperactividad vesical, es un antagonista de los receptores muscarínicos. La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (v. [cap. 8](#)) que se utiliza como tratamiento de segunda línea de la incontinencia de esfuerzo.

Capítulo 6. Aparato digestivo

1. J. Las células paracrinas de tipo enterocromafín liberan histamina. La histamina actúa a nivel local sobre las células parietales, en las que la activación del receptor H_2 lleva a la estimulación de la adenilil ciclasa y la consiguiente secreción de ácido. La respuesta T, células parietales, es incorrecta porque secretan directamente ácido y la respuesta U, células pépticas, es incorrecta porque secretan enzimas digestivas.
2. Z. El ácido ursodesoxicólico se utiliza para el tratamiento de la litiasis biliar porque reduce el colesterol de la bilis. La colestiramina (respuesta D) es incorrecta porque actúa como resina intercambiadora de aniones, se une a los ácidos en el intestino e impide su reabsorción; por ello se utiliza en el tratamiento del prurito.
3. L. La cutícula de ispágula es un laxante formador de volumen que estimula la actividad peristáltica. Está contraindicada si hay obstrucción intestinal. El docusato sódico (respuesta H) es un emoliente fecal, por lo que esta respuesta es incorrecta.
4. V. El pantoprazol es un IBP que inhibe irreversiblemente la H^+/K^+ ATPasa. Se utilizan en el tratamiento de la ERGE, las úlceras pépticas y, en combinación, para erradicar *H. pylori*. En algunos pacientes polimedicados los IBP pueden causar hiponatremia.
5. Q. Metoclopramida. Puede causar una crisis oculógira y tortícolis secundario al antagonismo de los receptores dopaminérgicos en la sustancia nigroestriatal del cerebro, lo que causa un exceso de aferencias colinérgicas que producen síntomas extrapiramidales. La domperidona (respuesta I), aunque es un antagonista dopaminérgico, atraviesa la barrera hematoencefálica menos que la metoclopramida.
6. A. El hidróxido de aluminio causa estreñimiento y es un antiácido. La respuesta O, sales de magnesio, causa diarrea, por lo que no es la respuesta correcta.
7. P. La mebeverina es un antiespasmódico que actúa relajando directamente el músculo liso. La respuesta W, propantelina, es incorrecta porque, aunque se usa como antiespasmódico en el tratamiento del síndrome de intestino irritable, es un antagonista de los receptores muscarínicos.
8. Y. A menudo se utiliza la terlipresina en el tratamiento de las varices esofágicas para prevenir una hemorragia varicosa catastrófica.
9. C. El bisacodilo es un laxante estimulante que tarda 15-30 minutos en hacer efecto. Es importante prescribir estos medicamentos solo durante ciclos cortos para prevenir el daño de los plexos nerviosos del intestino.
10. S. El orlistat está autorizado para el tratamiento de la obesidad,

aunque puede causar flatulencia y dolor abdominal. La metilcelulosa (respuesta R) actúa produciendo saciedad temprana para reducir la ingesta de alimentos.

11. B. La azatioprina es un inmunodepresor utilizado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Es metabolizada a 6-mercaptopurina.
12. M. La lactulosa es un disacárido semisintético que produce una carga osmótica e incrementa el contenido de líquido del interior del intestino, lo que facilita la eliminación de las heces. Puede causar flatulencia y molestia abdominal, además de trastornos electrolíticos.
13. X. La sulfasalazina puede causar oligospermia, con la consiguiente esterilidad en hombres.

Capítulo 7. Sistema endocrino y aparato reproductor

Efectos adversos de los fármacos endocrinos

1. I. La octreotida es un análogo de la somatostatina que se utiliza en el tratamiento de la acromegalia, porque inhibe la liberación de somatotropina. La colelitiasis (litiasis biliar) es una complicación conocida.
2. D. El clomifeno es un antiestrógeno utilizado en el tratamiento de la esterilidad. La hiperestimulación ovárica es una complicación poco habitual. El tamoxifeno (respuesta K) tiene efectos antiestrogénicos, aunque no se sabe que produzca hiperestimulación ovárica.
3. A. El alendronato, un bisfosfonato, se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y puede causar esofagitis, úlceras y erosiones. Los médicos deben recomendar a los pacientes que traguén los comprimidos con un vaso entero de agua y que después estén sentados erguidos durante al menos 30 minutos. El denosumab (respuesta E) se utiliza como tratamiento de segunda línea de la osteoporosis, aunque no se sabe qué causa esta complicación.
4. F. El yoduro se utiliza en el tratamiento de la crisis tirotóxica, porque inhibe la conversión de T_4 en T_3 . No se debe administrar a mujeres embarazadas o que estén dando lactancia materna porque puede causar bocio en los lactantes. El carbimazol (respuesta C) se utiliza en el tratamiento del hipertiroidismo, aunque no se sabe que cause impotencia, depresión e insomnio. La levotiroxina (respuesta G) se utiliza para tratar el hipotiroidismo.

Capítulo 8. Sistema nervioso central

Fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la demencia y los trastornos oculares

1. G. La levodopa puede causar arritmias cardíacas por incremento de la estimulación de las catecolaminas después del metabolismo periférico exagerado de la L-dopa.
2. B. La cabergolina es un agonista dopaminérgico eficaz en el tratamiento de las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson. En los pacientes jóvenes habitualmente se prescriben agonistas dopaminérgicos porque causan menos fluctuaciones motoras. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes del riesgo de presentar conductas compulsivas o desinhibidas mientras tomen cabergolina. La selegilina (opción L) inhibe selectivamente la enzima MAO_B del encéfalo, que normalmente es responsable de la degradación de la dopamina, motivo por el que esta respuesta es incorrecta.
3. K. La prociclidina es un ejemplo de anticolinérgico. Actúa como antagonista de los receptores muscarínicos que median la excitación colinérgica y se prescribe en pacientes con enfermedad de Parkinson que tienen temblor grave.
4. H. La memantina inhibe selectivamente un exceso de activación o activación patológica de los receptores NMDA. La memantina puede causar cefalea, mareos y estreñimiento, y está contraindicada en pacientes con antecedentes de convulsiones. Aunque se utiliza en el tratamiento de la demencia de Alzheimer de leve a moderada, el donepezilo (opción D) es un inhibidor de la colinesterasa que impide la degradación de la ACh en la hendidura sináptica y por ello la respuesta es incorrecta.
5. F. El latanoprost se prescribe para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto porque mejora el flujo de salida del humor acuoso desde la cámara anterior por una vía de drenaje alternativa. El timolol (opción M), un antagonista de los receptores β -adrenérgicos, también se utiliza para reducir la presión intraocular, aunque no se sabe que cause pigmentación marrón del iris.
6. J. Se utiliza la pilocarpina, un antagonista muscarínico, para el tratamiento del glaucoma de ángulo estrecho porque contrae la pupila y permite que el humor acuoso drene de la cámara anterior a la red trabecular. También se utiliza para revertir la midriasis al final de una exploración ocular.

Fármacos utilizados para el tratamiento de los trastornos del estado de

ánimo y el insomnio

1. G. La mirtazapina es un antidepresivo atípico que incrementa la cantidad de noradrenalina en la hendidura sináptica. Un efecto adverso peligroso, aunque infrecuente, de la mirtazapina es la agranulocitosis (los leucocitos están en cifras muy bajas). En caso de aparecer, se debe suspender el medicamento por el riesgo de infección grave. La reboxetina (opción I) es incorrecta porque actúa como inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina.
2. A. La buspirona es un agonista de los receptores 5-HT_{1A} que se prescribe por vía oral para el alivio a corto plazo del trastorno de ansiedad generalizada. Los efectos adversos incluyen mareo, cefalea y sensación de inestabilidad. La sertralina y la fluoxetina (opciones E y K) son incorrectas porque son ISRS.
3. J. La risperidona actúa como antagonista de los receptores dopaminérgicos y de 5-HT. Los neurolépticos causan una amplia variedad de efectos adversos como consecuencia de la interrupción de las vías dopaminérgicas. Estos efectos son más pronunciados con los neurolépticos típicos, aunque también puede aparecer con los nuevos neurolépticos atípicos. (Las opciones C y H también son incorrectas).
4. C. La clozapina actúa en los receptores dopaminérgicos y es un fármaco eficaz para el tratamiento de la esquizofrenia, aunque tiene varios efectos adversos desagradables, como hipersalivación, sedación, taquicardia y aumento de peso significativo. Por tanto, se utiliza en la esquizofrenia grave de larga evolución.
5. El clordiazepóxido es una benzodiazepina que potencia el efecto de la liberación de GABA y tiene efectos inhibidores sobre las células postsinápticas del SNC. Aunque se cree que la zopiclona (opción L), un hipnótico de nueva generación, actúa sobre el receptor GABA_A, no es el mismo sitio sobre el que actúan las benzodiazepinas y la zopiclona se utiliza para el tratamiento corto plazo del insomnio, no la abstinencia alcohólica aguda.
6. F. La melatonina actúa en el receptor MT₁ y mejora el inicio y la calidad del sueño en pacientes mayores de 55 años y en niños con autismo. La zopiclona (opción L) se utiliza en el tratamiento del insomnio, aunque actúa sobre el receptor GABA_A y, por tanto, la respuesta es incorrecta.
7. H. La olanzapina tiene baja afinidad por el receptor D₂ y afinidad elevada por los receptores D₁ y D₄, igual que la clozapina. Sin embargo, la olanzapina es habitualmente el tratamiento de elección, mientras que la clozapina (opción C) se utiliza en los casos refractarios de esquizofrenia y, por tanto, esta respuesta es incorrecta.
8. D. El flumazenilo es un antagonista de benzodiazepinas y se puede

administrar a pacientes con sospecha de sobredosis de estos fármacos. Se pueden prescribir ciclos cortos de benzodiazepinas a los pacientes con ansiedad social grave.

Fármacos utilizados para el tratamiento de la epilepsia

1. A. Carbamazepina o G. Fenitoína. Los dos son anticonvulsionantes de uso habitual que inducen la enzima oxidasa del citocromo P450 hepático, lo que lleva a un mayor metabolismo de la warfarina. Eso también hace que haya menores cantidades de warfarina, lo que limita su efecto anticoagulante. Se debe advertir a las pacientes tratadas con carbamazepina o fenitoína de que los anticonceptivos orales podrían ser menos eficaces.
2. C. El diazepam es una benzodiazepina de acción corta que potencia las corrientes de cloruro a través del complejo del canal GABA_A y habitualmente se utiliza en el tratamiento del estado epiléptico. Un posible efecto adverso peligroso es la depresión respiratoria. El clonazepam (opción B) es una benzodiazepina de acción prolongada y habitualmente no se utiliza en el tratamiento del estado epiléptico.
3. A. La carbamazepina es un anticonvulsivo prescrito de forma habitual en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Ten en cuenta que es un inductor de las enzimas hepáticas e interactúa con muchos medicamentos (p. ej., warfarina).
4. D. La etosuximida es útil para el tratamiento de las crisis de ausencia, que están causadas por actividad neuronal oscilatoria entre el tálamo y la corteza cerebral. No se debe administrar vigabatrina (opción 1) a los pacientes con crisis de ausencia y generalmente solo se prescribe en atención especializada a los pacientes con dificultad para controlar la epilepsia.
5. E. La lamotrigina inhibe la liberación de glutamato y se toma por vía oral. Los efectos adversos incluyen erupción cutánea, fiebre, insuficiencia hepática y malestar.

Capítulo 9. Drogadicción

Drogas

1. J. El LSD, un ejemplo de psicomimético, también puede causar alucinaciones e ideas delirantes, algunas agradables y otras aterradoras. La toxicidad crónica puede generar escenas retrospectivas mucho tiempo después del «viaje».
2. C. Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). El hachís (opción G) es la resina extraída de la planta del cannabis.
3. La clonidina es un agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos y reduce las náuseas, los vómitos y la diarrea asociados con la abstinencia de opioides. La metadona (opción K) es incorrecta porque es un opiáceo de acción prolongada. La metadona se utiliza para aliviar la intensidad de la abstinencia de opioides, mediante sustitución.
4. N. La naloxona es un antagonista de opioides utilizado en la toxicidad aguda de una sobredosis de opiáceos. El broncoespasmo y los sofocos están causados por la liberación de histamina. El flumazenilo (opción F) es incorrecto porque es un antagonista del receptor de benzodiazepinas. La toxicidad de las benzodiazepinas causa hipotensión y confusión.
5. D. El diazepam es una benzodiazepina que actúa potenciando la inhibición de la transmisión GABAérgica. Las benzodiazepinas se utilizan mucho como drogas porque inducen un efecto de tipo onírico. El síndrome de abstinencia incluye ansiedad de rebote e insomnio. El etanol (opción E) también potencia la transmisión GABAérgica inhibitoria, pero no se prescribe, por lo que la respuesta es incorrecta.
6. F. El etanol puede causar encefalopatía de Wernicke, que se manifiesta con la tríada clásica de confusión, ataxia y oftalmoplejía. El abuso crónico de alcohol puede producir carencia de tiamina y, en consecuencia, puede aparecer síndrome de Korsakoff. Esto causa amnesia y fabulaciones.
7. E. Disulfiram, un inhibidor de la aldehído deshidrogenasa que se administra a los pacientes que intentan abandonar el alcohol.
8. I. La ketamina causa engrosamiento de la vejiga y de las vías urinarias y puede producir disfunción vesical grave. La ketamina y el MDMA (opción K) se consumen porque causan relajación y experiencias extracorpóreas agradables. El MDMA hace que los pacientes estén sobrehidratados y tengan hiponatremia, por lo que no es la respuesta correcta.
9. B. La cocaína habitualmente se esnifa o se fuma, y causa euforia. Los efectos adversos incluyen psicosis paranoide y daños en los tejidos de

las fosas nasales y en los puntos de inyección (v. [cap. 4](#)). Las anfetaminas también llevan a la liberación de monoaminas e inhiben su recaptación.

Capítulo 10. Dolor y anestesia

Analgesia y anestesia

1. J. La lidocaína es un anestésico local que se inyecta directamente en la piel y el tejido adyacente. Esto permite realizar operaciones locales mientras la persona está despierta.
2. O. El óxido nítrico difunde hacia los espacios cerrados que contienen aire y se acumula en cantidades increíbles. Esto incrementa la presión en los pulmones y puede empeorar un neumotórax y pondrá en grave peligro la respiración. Es útil en el mantenimiento de la anestesia o como analgésico (p. ej., parto). Aunque el halotano (opción N) es un anestésico inhalado, no se asocia a esta complicación tanto como el óxido nítrico.
3. C. Receptores μ . Estos receptores también son responsables del principal efecto adverso de los opioides, la depresión respiratoria. Los receptores δ (opción A) constituyen una respuesta incorrecta. Contribuyen a la analgesia, aunque se cree que son más importantes en la periferia.
4. E. Amitriptilina. El dolor que se describe en esta afirmación sugiere dolor neurálgico, molestia en la distribución de un nervio particular. La amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, se utiliza para el tratamiento del dolor neurálgico. La carbamazepina y la gabapentina también son útiles para el tratamiento del dolor neuropático. Aunque es un opioide potente, la morfina (opción L) no es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático.
5. B. Receptores κ . Estos receptores también pueden causar sedación, aunque no contribuyen a la dependencia física. Los receptores σ no son receptores de opioides específicos, aunque pueden explicar la disforia que producen algunos opioides.
6. K. El midazolam, una benzodiazepina, reduce la ansiedad y también puede disminuir la cantidad de anestésico general necesario para conseguir y mantener la inconsciencia. La atropina (opción F) es incorrecta porque es un antagonista muscarínico que se administra para reducir las secreciones bronquiales y contrarrestar la bradicardia debida a algunos fármacos administrados por vía inhalatoria. Estos fármacos, junto con los anestésicos y los antieméticos, se utilizan en la inducción de la anestesia general.
7. G. El etomidato puede causar también dolor en el punto de inyección. El tiopental (opción P) es una opción incorrecta porque, aunque es un fármaco inductor, habitualmente produce bradicardia y depresión respiratoria.
8. N. La naltrexona tiene una semivida de 10 horas, mientras que el antagonista de los receptores de opioides de acción más corta, la

naloxona, tiene una semivida de 2 a 4 horas.

9. D. La adrenalina causa vasoconstricción de los vasos sanguíneos que rodean la zona de la inyección del AL, impidiendo la difusión del AL. No se debe utilizar adrenalina en las extremidades (p. ej., extremo de los dedos) por el riesgo de isquemia.
10. I. La ketamina, un anestésico disociativo, se utiliza frecuentemente como anestésico general en los niños, aunque debido a la elevada incidencia de disforia y alucinaciones en los adultos, en ellos se utiliza con menos frecuencia.
11. N. El halotano es un anestésico inhalado que se utiliza como fármaco de mantenimiento. Puede inducir hepatotoxicidad y necrosis hepática, y ha sido sustituido en gran medida por los nuevos anestésicos volátiles (p. ej., isoflurano). El óxido nítrico (opción O) es incorrecto. Es poco soluble en la sangre y produce una inducción y una recuperación rápidas porque hacen falta cantidades relativamente pequeñas para saturar la sangre. El óxido nítrico siempre se debe administrar con oxígeno (v. fig. 10.11).

Capítulo 11. Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión

Fármacos utilizados en el tratamiento de la inflamación e inmunodepresores

1. R. El tromboxano A_2 interviene en la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La prostaglandina (opción Q) es incorrecta porque produce mayor vasodilatación, permeabilidad vascular y edema en una reacción inflamatoria. La prostaciclina (opción P) es incorrecta porque inhibe la agregación plaquetaria y causa vasodilatación (v. [cuadro 11.2](#)).
2. N. El metotrexato tiene actividad citotóxica e inmunodepresora y actúa como inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa, que es importante para la síntesis del ADN. Aunque es un fármaco de primera elección habitual en el tratamiento de la artritis reumatoide, se debe realizar periódicamente un hemograma completo y pruebas de función hepática porque puede causar mielodepresión y cirrosis hepática. Los pacientes deben recibir también ácido fólico. Los pacientes tratados con metotrexato también pueden presentar fibrosis pulmonar intersticial y pueden consultar con disnea progresiva. La penicilamina (opción O) es un FARME, pero no es antagonista del ácido fólico. Quela metales y a veces se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, que causa un depósito excesivo de cobre.
3. G. La COX-1 se expresa en las plaquetas, la mucosa gástrica y los vasos sanguíneos renales. También interviene en la transducción de señales celulares fisiológica. La inhibición de la COX-1 causa la mayor parte de los efectos adversos asociados a los AINE. La inhibición de la COX-2 (opción H) produce los efectos analgésicos y antiinflamatorios de los AINE.
4. A. El ácido acetilsalicílico bloquea irreversiblemente la formación de tromboxano A_2 y, por tanto, se utiliza en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. También inhibe irreversiblemente la ciclooxigenasa. Puede causar acúfenos a dosis tóxicas. El celecoxib (opción E) es incorrecto porque es un inhibidor específico de la COX-2. Este fármaco se asocia a mayor incidencia de efectos cardiovasculares (p. ej., infarto de miocardio).
5. J. El etanercept contiene el componente de unión al ligando del receptor del TNF humano. Se utiliza para tratar la artritis reumatoide grave cuando los FARME no han producido una respuesta adecuada. El infliximab es un anticuerpo monoclonal que se une al TNF- α e impide su interacción con los receptores de la superficie celular. No

se debe administrar infliximab ni etanercept a pacientes que reciben vacunas de microorganismos vivos.

6. K. El febuxostat reduce la síntesis de ácido úrico y se utiliza en el tratamiento profiláctico de la gota. El alopurinol actúa de la misma forma. Estos fármacos pueden causar dispepsia, cefalea y erupción cutánea. No se deben administrar durante un episodio agudo. La colchicina (opción F) es incorrecta. Inhibe la migración de los leucocitos hacia la articulación inflamada porque inhibe la función microtubular y la formación del huso mitótico. Causa náuseas, vómitos y diarrea, aunque habitualmente se utiliza en el tratamiento de la crisis aguda de gota.
7. I. El 5-fluorouracilo se utiliza por vía tópica para el tratamiento de los carcinomas basocelulares y otras áreas de lesiones cutáneas (p. ej., queratosis actínica). El peróxido de benzoílo (opción C) es incorrecto porque es un antibacteriano/queratolítico utilizado en el tratamiento del acné vulgar (v. [tabla 11.8](#)).
8. L. Los antagonistas de los receptores H_1 se utilizan para contrarrestar las acciones de la histamina que surgen durante una reacción alérgica. La acción de la histamina en los receptores H_1 produce dilatación capilar y venosa, aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso. Los receptores H_2 (opción M) es incorrecta porque intervienen en la regulación de la secreción de ácido gástrico (v. [tabla 11.11](#)).
9. D. La ciclosporina suprime reversiblemente las respuestas inmunitarias, tanto celulares como humorales. Tiene un efecto inhibidor selectivo sobre los linfocitos T y se utiliza para la prevención del rechazo de injertos y trasplantes. Aunque no causa mielodepresión, es muy nefrotóxica y puede causar insuficiencia renal e hipertensión.
10. B. La azatioprina es un profármaco que tiene acción citotóxica sobre las células en proceso de división y se utiliza para prevenir el rechazo de injertos y trasplantes, además del tratamiento de enfermedades autoinmunitarias cuando el tratamiento con corticoides no es adecuado. Las directrices en Reino Unido indican que en los pacientes que inicien el tratamiento con azatioprina se debe medir la tiopurina metiltransferasa (TPMT), porque si un paciente tiene actividad de TPMT nula o baja, entonces tiene riesgo de presentar los efectos adversos graves asociados a la azatioprina (p. ej., mielodepresión, infecciones, alopecia y trastornos digestivos).

Capítulo 12. Enfermedades infecciosas

Fármacos utilizados en el tratamiento de la inflamación e inmunodepresores

1. J. La flucloxacilina se utiliza en el tratamiento de las infecciones cutáneas. La bencilpenicilina (respuesta C) es incorrecta, porque frecuentemente es inactivada por la β -lactamasa.
2. D. Ceftriaxona. Este antibiótico pertenece a la familia de las cefalosporinas y es activo frente a gramnegativos.
3. H. Doxiciclina. Este antibiótico de la familia de las tetraciclinas puede retrasar el crecimiento óseo y producir coloración permanente de los dientes. También causa reflujo gastrointestinal y fotosensibilidad. La doxiciclina habitualmente se utiliza en el tratamiento del acné y de las infecciones respiratorias atípicas.
4. Q. Trimetoprima. Este antibiótico antifolato causa desplazamiento de la bilirrubina y afecta a la síntesis de las purinas y del ADN bacteriano. La nitrofurantoína (respuesta K) es incorrecta. Se puede administrar con seguridad en el tratamiento de las IVU hasta el tercer trimestre, aunque se debe evitar en el tercer trimestre del embarazo por el riesgo de hemólisis neonatal.
5. E. El ciprofloxacino es una quinolona que inhibe la ADN girasa procariótica y es eficaz frente a microorganismos gramnegativos. El ciprofloxacino es eficaz en el tratamiento de la pielonefritis, y se utiliza levofloxacino en las infecciones respiratorias.
6. F. La clindamicina es una lincosamida que se utiliza en el tratamiento de la celulitis grave.
7. M. El metronidazol es un fármaco antiprotozoario eficaz también frente a anaerobios. Además, se utiliza en el tratamiento de la sepsis intraabdominal.
8. R. El zanamivir se administra mediante inhalación y se utiliza para el tratamiento de los virus gripales A y B en las primeras 48 horas tras el inicio de los síntomas. La amantadina (respuesta B) es incorrecta. La amantadina bloquea un canal iónico primitivo en la membrana del virus (llamado M2), impidiendo la fusión de la membrana del virión con la de la célula huésped, e inhibe la liberación de los virus recién sintetizados desde la célula huésped. No es un inhibidor de la neuraminidasa y se utiliza solo en el tratamiento de la gripe A.
9. A. El aciclovir se utiliza en el tratamiento de las infecciones por el VHS y el VVZ. Los efectos adversos incluyen encefalopatía e insuficiencia renal. El ganciclovir (respuesta K) se utiliza en el tratamiento de la infección por el CMV porque es resistente al aciclovir; el genoma del CMV no codifica la timidina cinasa.
10. S. La zidovudina es un inhibidor nucleosídico de la transcriptasa

inversa que se utiliza en el tratamiento del VIH. La enfuvirtida (respuesta I) actúa impidiendo la fusión del VIH con la célula huésped.

11. L. El indinavir es un inhibidor de la proteasa. La respuesta N (nevirapina) es un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa que inactiva la transcriptasa inversa, por lo que es incorrecta.
12. P. La nistatina se une al ergosterol de la membrana de las células fúngicas, lo que lleva a la muerte celular, y se utiliza para el tratamiento de las infecciones por *Candida*.

Capítulo 13. Cáncer

Fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer

1. I. El fluorouracilo se convierte en un nucleótido pirimidínico fraudulento, la fluorodesoxiuridina monofosfato, que inhibe la timidilato sintetasa y altera la síntesis del ADN. Se utiliza en el tratamiento del carcinoma basocelular superficial y diversos cánceres del tubo digestivo. El metotrexato antagoniza competitivamente la dihidrofolato reductasa e impide la regeneración de los productos intermediarios (tetrahidrofolato) esenciales para la síntesis de las purinas y del timidilato, por lo que la respuesta L es incorrecta.
2. G. La doxorubicina se utiliza en el tratamiento de la leucemia aguda y el linfoma. Se puede administrar por vía intravesical para tratar el cáncer vesical. Produce cardiotoxicidad dependiente de la dosis por la lesión irreversible del miocardio por radicales libres. La bleomicina actúa sobre fragmentos del ADN y puede causar fibrosis pulmonar, aunque prácticamente no causa mielodepresión, por lo que la respuesta C es incorrecta.
3. D. El cisplatino es un compuesto de platino que se utiliza en el tratamiento de los cánceres de pulmón, cuello uterino, vejiga y testículo. Actúa inhibiendo la síntesis del ADN y la transcripción. Sin embargo, los compuestos de platino (p. ej., carboplatino y oxaliplatino) causan náuseas y vómitos significativos, que a menudo necesitan el tratamiento concomitante con antieméticos antagonistas de 5-HT₃ (p. ej., ondansetrón), y pueden causar nefrotoxicidad y ototoxicidad.
4. E. La crisantaspasa degrada la asparagina circulante y se utiliza como forma de quimioterapia en la leucemia linfoblástica aguda. Causa toxicidad grave en el hígado y el páncreas, además de depresión del SNC.
5. M. La prednisolona es un esteroide adrenocortical que inhibe el crecimiento de algunos cánceres, aunque también se utiliza en el tratamiento del edema asociado al cáncer y se puede utilizar en cuidados paliativos.
6. O. El tamoxifeno actúa como inhibidor competitivo de los receptores de estrógenos. Sus efectos adversos incluyen náuseas, sofocos y dolor óseo. El tamoxifeno también incrementa el riesgo de cáncer endometrial.
7. F. El degarelix es un antagonista de la GnRH que se une reversiblemente a los receptores de la GnRH de la hipófisis y bloquea la liberación de LH y FSH, lo que suprime la liberación de testosterona en los testículos; se utiliza en el tratamiento del cáncer de

próstata. La bicalutamida es un antagonista de andrógenos que actúa en los receptores de andrógenos y suprime la producción de testosterona, por lo que la respuesta B es incorrecta.

8. J. Gardasil previene el cáncer cervical y se administra a niñas de 12 a 13 años. El sipuleucel T es un ejemplo de inmunoterapia celular autóloga y se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, por lo que la respuesta N es incorrecta.
9. H. El filgrastim es un ejemplo de factor estimulador de las colonias de granulocitos humano recombinante utilizado para elevar el recuento leucocitario después de la quimioterapia citotóxica. La aldesleucina es una citocina, en concreto IL-2, utilizada en el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico, por lo que la respuesta A es incorrecta.
10. K. La gonadorelina estimula la producción de estrógenos y testosterona de manera no fisiológica, lo que lleva a la interrupción de los sistemas de retroalimentación hormonal endógenos y reduce la cantidad de testosterona producida. Se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata.

Índice alfabético

Nota: los números de página seguidos de la letra *f* indican figuras, los seguidos de la letra *t* indican tablas y los seguidos de la letra *c* indican cuadros.

A

abacavir, [184](#)

abciximab, [66](#)

ablandadores fecales, [86](#), *Véase también heces, modificadores*

absorción

 efecto del tamaño de la molécula, [9](#)

 medicamentos, [9](#)

abstinencia de sustancias, súbita, [143](#)

AC limitantes de tasa, [52](#)

acarbosa, [98](#)

aceite(s)

 de menta, [85](#)

 de pescado, [62](#)

acetazolamida, [133](#), [136](#)

acetilcolina (ACh), [2](#), [20-21](#), [35](#), [79](#), [80f](#)

 liberación, [22](#)

 medicamentos inhibidores

 de la formación de vesículas, [22](#)

 de la liberación, [22](#)

 de la síntesis, [22](#)

receptor nicotínico (nicAChR), [2](#), [22](#), [22t](#)

 características distintivas, [25t](#)

sistema nervioso parasimpático, [29](#), [29f](#)

acetilcolinesterasa (AChE), 20-21, 21f, 23
acetiltransferasa (ChAT), 21
aciclovir, 183-184
ácido(s), 144
 acéticos, 161t, 162
 acetilsalicílico, *Véase aspirina*
 γ -aminobutírico (GABA), receptor, 118, 130
 araquidónico, 159, 162
 metabolitos, 159, 160f, 160t, 162
 carbónico, 71f
 clorhídrico (HCl), 79
 enfermedad relacionada, 80-82. *Véanse también las enfermedades específicas*
 fólico, 68
 antagonistas, 199
 folínico, 200
 fusídico, 179
 resistencia a, 173
 síntesis proteica, 174f, 177
 sitio de acción, 174f, 177
 grasos libres (AGL), 60
 mefenámico, 162
 micólico, 180
 nicotínico, 62
 nucleicos, 174t
 inhibición de la replicación, 183-185
 medicamentos antibacterianos inhibidores de los, 177
 pirazinoico, 180
 propiónico, 161t, 162
 retinoico, 5
 salicílico, 159, 160f, 161, 161t
 gota, 164
 trastornos cutáneos, 167

tranexámico, [67](#)
úrico, [164](#)
ursodesoxicólico, [89](#)
acidosis metabólica, [99](#)
acné, [165](#), [166f](#), [168t](#)
acroleína, [199](#)
actina, [22](#)
actinomicina D, [199](#)
actividad
 colinérgica del núcleo estriado, fármacos que inhiben, [116-117](#)
 tisular del plasminógeno (tPA), [63](#), [66](#)
acuaporinas, [70-71](#)
adalimumab, [88](#), [164](#)
adenilato ciclase, [147](#)
adenilil ciclase, [4-5](#), [45](#), [54](#), [79](#)
adenoma, [92](#)
adenosina, [51](#)
 difosfato (ADP), [62](#), [95](#)
 inhibidores, [66](#)
 monofosfato cíclico (AMPc), *Véase AMPc (adenosina monofosfato cíclico)*
 trifosfato (ATP), [73f](#), [95](#), [192](#)
adenovirus, [182t](#)
administración, [8-9](#). *Véanse también las vías específicas*
 bucal, [8](#)
 enteral, [8](#)
 oral, [9](#)
 parenteral, [8-9](#)
 rectal, [8](#)
 sublingual, [8](#)
 tópica, [8](#)
ADN
 receptores relacionados, [2t](#), [5](#)

- replicación, 174*f*
- síntesis, 195
- virus, 182*t*
- adrenalina, 28*t*, 59
 - glaucoma de ángulo abierto, 136
 - inactivación, 28-29
 - shock anafiláctico, 169*t*
- adsorbentes, 85*f*, 87
- afinidad, 6
- afrocaribeños, hipertensión, 55*c*
- agatoxinas μ , 152*t*
- agentes
 - alquilantes, 195, 196*f*, 199
 - anestésicos intravenosos, 152*t*, 153-154
 - fibrinolíticos, 66
 - efecto sobre la cascada de coagulación, 64*f*
 - tratamiento de los trastornos hemorrágicos, 66
 - postsinápticos, 22-23, 23*t*
 - sistema nervioso
 - parasimpático, 30-32
 - simpático, 28
 - presinápticos, 22
 - sistema nervioso
 - parasimpático, 30
 - simpático, 26-28
- agonista(s)
 - β_2 de acción corta (ABAC), 38*c*
 - GLP-1, 97*t*, 98-99
 - nicotínicos, 24
 - parciales, 6, 6*f*
 - plenos, 6, 6*f*
 - serotoninérgicos, 120

agua, reabsorción, [69-70](#), [75](#)
albendazol, [193](#), [193t](#)
albúmina, [9](#)
alcaloides de la vinca, [200](#)
alcanfor, [166](#)
alcohol, [13-14](#)
 abstinencia, [142](#)
 aguda, [119-120](#)
 uso inadecuado, [140t](#), [142](#)
alcuronio, [23t](#)
aldosterona, [47](#), [54](#), [71](#), [73f](#), [100](#)
 antagonistas, [75](#)
alemtuzumab, [203](#)
alendronato, [110](#), [111c](#)
alérgenos, [33-34](#), [34f](#), [168](#)
alergia alimentaria, [169t](#)
alfacalcidol, [112](#)
alginatos, [82](#)
algoritmo del tratamiento mediante inhalación, [36f](#)
alilaminas, [187-188](#)
alogia (restricción de la cantidad de habla espontánea), [125](#)
alopurinol, [12t](#)
 gota, [164t](#), [165](#)
alprostadil, [77](#)
alquitrán
 de hulla, [167](#)
 preparados, [167](#)
alteplasa, [66](#)
altretamina, [201](#)
alucinaciones, [125](#)
alucinógenos, [140t](#), [144](#)
aluminio hidróxido, [82](#)

alverina, 85

Alzheimer, enfermedad, 117

amantadina, 115*f*, 116, 181-182

amebas, 189*t*

amebiasis, 191

ametocaína (tetracaína), 152*t*

amikacina, 177

amilasa, 88-89

amilorida, 73*f*, 75

aminas simpaticomiméticas, 59

aminofilina, 37

aminoglucósidos

- acetilcolina (ACh), 22
- antibióticos, 73
- bacterias afectadas por, 175-176*t*
- diuréticos de asa, 73
- pared celular de peptidoglucanos, 174*t*
- síntesis proteica, 177
- sitios de acción, 174*t*, 178*f*

aminopenicilina, 175-176*t*

4-aminoquinolinas, 190

8-aminoquinolonas, 191

5-aminosalicilato (5-ASA), 88, 163

aminosalicilatos, 87-88

amiodarona, 50*t*, 51, 94*c*

amitriptilina, 120, 122, 122*t*

- efecto analgésico, 150

amlodipino, 55*c*

amonio cuaternario, compuestos, 9, 22-23, 150

amoxicilina, 82, 174, 175-176*t*

AMPc (adenosina monofosfato cíclico), 5

- control por el sistema nervioso autónomo del corazón, 45

- fosfodiesterasa, [48](#)
- receptores β_2 -adrenérgicos, [35](#), [54](#)
 - opiáceos, [147](#)
- ampicilina, [87](#), [174](#), [175-176t](#)
- amprenavir, [185](#)
- amsacrina, [201](#)
- analgesia
 - analgésicos opiáceos, *Véase* [opiáceos](#)
 - antes de la anestesia general, [153](#)
- analgésicos opiáceos, [143](#)
- andrógenos, [109](#), [165](#)
 - agonistas, [109](#)
 - antagonistas, [109](#), [202](#)
 - endógenos, dihidrotestosterona, [109](#)
- anemia, [67-68](#)
- anestesia, [145f](#), [152t](#)
 - conceptos básicos, [145-147](#)
 - epidural, [151](#)
 - general, [151-156](#), [152t](#)
 - agentes anestésicos, [153-156](#)
 - conceptos básicos, [151-152](#)
 - inducción, [153](#)
 - mantenimiento, [153](#)
 - premedicación, [152-153](#)
 - local, [150-151](#), [150f](#), [152t](#)
 - conceptos básicos, [150](#)
 - efectos no deseados, [151](#)
 - mecanismo de bloqueo, [150](#)
 - propiedades e indicaciones, [152t](#)
 - vías de administración, [151](#)
- por infiltración, [151](#)
- raquídea, [151](#)

- regional por vía intravenosa (ARVI), 152*t*
- superficial, 151
- uso de bloqueadores neuromusculares, 156
- anestésico(s), 153-156
 - disociativos, 140*t*
 - locales
 - con enlace éster, 150, 150*f*
 - con grupo amida, 150, 150*f*
 - tópicos, 40
 - trastornos anales, 88
 - mediante inhalación, 152*t*, 153-156, 155*f*
- anfetaminas, 27-28, 27*f*, 129
 - inactivación, 28
 - uso inadecuado, 139-140, 140*t*
- anfotericina B, 186
- angina
 - de pecho, 51-52
 - estable, 51-52, 51*c*
 - inestable, 51-52
 - tratamiento medicamentoso, 52-54, 54*t*
 - estable, 51-52, 51*c*
 - in crescendo*, 51
 - inestable, 51-52
 - variante, 51
- angiotensina II, 47, 54
 - antagonistas del receptor, 55-56, 55*t*
- anhedonia, 125
- anhidrasa carbónica, inhibidores (IAC), 136
- anillo
 - dibenzazepínico, 132
 - tiazolidínico, 174
- ansiedad, 117, 119*t*, 120

- anestesia general, 153
- ansiolíticos, 117-121, 119*t*, 120*c*
 - actuación sobre los receptores serotoninérgicos, 120-121
- antagonistas
 - competitivos, 6-7, 7*f*
 - del calcio (AC), 52-53, 53*c*, 55*c*, 55*t*
 - dihidropirídínicos, 52-53
 - del receptor H₁ sedantes, 120-121
 - irreversibles, 7
 - no competitivos, 7, 7*f*
- antiácidos, 80*f*, 82
- antiandrógenos, 75-76, 109, 165, 201
- antianginosos, 52-54, 54*t*
- antiarrítmicos, 49-51, 50*t*, 54*t*
- antiasmáticos, 35
- antibacterianos, 173-186, 174*t*
 - antimicobacterianos, 180-181
 - bactericidas, 173
 - bacteriostáticos, 173
 - citotóxicos, 195, 196*f*
 - clasificación, 173
 - inhibición
 - de la síntesis
 - de la pared celular, 174-177
 - proteica, 177-179
 - de los ácidos nucleicos bacterianos, 177
 - misceláneos, 179-180
 - prescripción, 173-174
 - quimioterapia, 173
 - resistencia, 173
 - sitios de acción, 174*t*
 - trastornos cutáneos, 168*t*

antibióticos, [Véase antibacterianos](#)
 β -lactámicos, [Véase cefalosporinas](#)
anticoagulantes, [64-65](#)
 orales directos, [65](#)
anticolinérgicos, [37](#)
 parkinsonismo, [115f](#), [116-117](#)
anticolinesterasas, [23-24](#)
 acción
 corta, [23](#)
 intermedia, [23](#)
 enfermedad de Alzheimer, [117](#)
 sistema nervioso parasimpático, [30](#)
anticoncepción de urgencia (píldora del día siguiente), [108](#)
anticonceptivos orales combinados (ACOC), [107](#), [107c](#)
anticonvulsivos, [Véase antiepilépticos](#)
anticuerpos monoclonales, [39](#), [88](#), [164](#), [203](#)
antidepresivos, [120](#)
 atípicos, [121](#), [122t](#), [124](#)
 clases principales, [122t](#)
 efecto analgésico, [150](#)
 sedantes, [119t](#). *Véanse también las clases específicas de antidepresivos*
 tricíclicos (ADT), [27](#), [120-122](#), [122t](#)
 inactivación, [28](#)
 migraña, [149](#)
 sitio de acción, [123f](#)
 trastornos depresivos unipolares, [122-124](#), [122t](#)
antidiarreicos, [85f](#), [86-87](#)
antidopaminérgicos, [82](#)
antiemesis postoperatoria, [153](#)
antieméticos, [82-84](#), [144](#)
 migraña, [149](#)
antiepilépticos, [130-134](#), [131f](#), [132c](#)

- efecto analgésico, 150
- mecanismos de acción, 130, 131^f
- antiespasmódicos, 84-85, 85^f
- antiestrógenos, 108
- antifolatos, 174^t, 177, 190
- antifúngicos, 186-188
 - imidazólicos, 186
 - sitios de acción, 186-188
 - trastornos cutáneos, 168^t
 - triazólicos, 186-187
- antihelmínticos, 192-194
- antihipertensivos con acción central, 57-58
- antihistamínicos, 120-121
 - histamina, 40-41, 129, 149, 159
 - sedantes, 119^t
 - trastornos alérgicos, 169-170, 170^t
- antihormonas, 201-202
- antiinflamatorios, 38-39, 159-162
 - esteroides, Véase glucocorticoides
 - glucocorticoides, 38-39, 101, 102-103^t
 - no esteroideos (AINE), 15, 37, 70, 159-160, 161^t
 - antes de la anestesia general, 153
 - aspectos terapéuticos, 161-162
 - dolor neurálgico, 150
 - efecto(s)
 - adversos generales, 161^t
 - analgésico, 146^t
 - clínicos principales, 161^t
 - gota, 164
 - migraña, 149
 - úlceras asociadas, 81
 - y asma, 37^c

- trastornos respiratorios, 38
- antimaláricos, 162*t*, 163, 189-191
- antimetabolitos, 197*f*, 199
- antimicobacterianos, 180-181
- antimicrobianos
 - diarrea, 86-87
 - motilidad intestinal, 85*f*
- antimuscarínicos, 122
 - anestésicos generales, 153
 - motilidad intestinal, 84, 85*f*
- antiparasitarios, 168*t*
- antipirimidinas, 199
- antiplaquetarios, 52, 54*t*, 63*c*, 65-66
- antiportadores, 1
- antiprogestágenos, 108-109
- antiproliferativos, 170, 172
- antiprotozoarios, 188-192
- antipsicóticos, *Véase* neurolépticos
- antipurinas, 199
- α_1 -antitripsina, 35
- antitrombina III, 63, 65
- antituberculosos, 180
- antitusígenos, 39-40
- antivíricos, 181
 - trastornos cutáneos, 168*t*
- aparato yuxtaglomerular, 70
- apatía, 125
- apixabán, 65
- apomorfina, 115*f*, 116
- aprotinina, 67
- arenavirus, 181, 182*t*
- aripiprazol, 127

ARN polimerasa dependiente del ADN, [174f](#)
arritmias, [49](#)
 anestesia general, [153](#)
 antiarrítmicos, [49-51](#), [50t](#), [54t](#)
 auriculares, [49](#)
 inducidas por levodopa (l-dopa), [114](#)
 ventriculares, [49](#)
artemisinina, [191](#)
arteria renal, [55t](#), [69](#)
arteriolas
 aferentes, [69-70](#), [70f](#)
 eferentes, [69-70](#), [70f](#)
artritis reumatoide, [162-164](#)
asma, [15](#), [33-35](#), [34f](#), [169t](#)
 AINE y, [37c](#)
 control, [35](#), [36t](#)
 e hipertensión, [55t](#)
asparaginasa, [201](#)
aspirina, [9](#)
 gota, [164](#)
 propiedades antiinflamatorias, [159-161](#), [161t](#), [164](#)
 tratamiento de los trastornos hemorrágicos, [65](#), [66f](#)
asta dorsal, médula espinal, [145](#)
atenolol, [50](#), [52](#), [94](#)
ateroesclerosis, [60-61](#)
atorvastatina, [61](#)
atracurio, [23t](#)
atropina, [23-24](#), [30t](#)
 efectos, oculares, [137t](#)
 motilidad intestinal, [84](#)
 sistema nervioso parasimpático, [30t](#)
Auerbach, plexo, [84](#)

auranofina, 162*t*, 163
axón terminal, 20-21
azapironas, 120
azatioprina, 88, 172
 artritis reumatoide, 162*t*, 164
 enfermedad inflamatoria intestinal, 88
 trasplante de órganos, 170
azitromicina, 175-176*t*, 179
aztreonam, 177

B

bacitracina, 179
bacterias, 173, 174*f*
 medicamentos de elección, 175-176*t*
 resistencia a los antibióticos, 173
Bacteroides fragilis, 175-176*t*
barbitúricos, 118
 ansiedad, 133
 epilepsia, 133
 uso inadecuado, 140*t*
barrera mucosa, 79
base, *Véase* anfetaminas
basiliximab, 203
basófilos, 159
beclometasona, 38, 102*t*, 104
bencilpenicilina, 173
bendroflumetiazida, 55*c*, 74
benserazida, 115
benzamidias sustituidas, 127*t*
benzatropina, 116
benzimidazoles, 193
benzisoxazoles, 127*t*

benznidazol, [192](#)

benzocaína, [40](#)

- propiedades e indicaciones, [152t](#)

benzodiazepinas, [118-120](#), [118f](#), [119t](#)

- anestesia general, [153](#)
- epilepsia, [133](#)
- semividas, [119t](#)
- uso inadecuado, [140t](#), [142-143](#)

benzoílo, peróxido, [168t](#)

betahistina, diclorhidrato, [84](#)

betametasona, [102t](#), [104](#), [167](#), [167t](#)

betanecol, [30t](#), [75](#)

betaxolol, [134](#)

bevacizumab, [203](#)

bezafibrato, [61](#)

bicarbonato

- reabsorción, [70](#)
- secreción, [81](#)

biguanidas, [97](#), [97t](#)

bilis, [89](#)

biodisponibilidad, [9](#)

bisacodilo, [86](#)

bisfosfonatos, [110-111](#)

bismuto, quelato, [81](#)

bisoprolol, [52](#)

bleomicina, [199-200](#)

bloqueante(s)

- ganglionares no despolarizantes, [24](#)
- neuromusculares, [156](#)
- no despolarizantes, [22-23](#), [23t](#)
- soluble del factor de necrosis tumoral α , [164](#)

α -bloqueantes, [75-76](#)

β -bloqueantes, 52, 57, 120
tratamiento de la hipertensión, 55t

bloqueo
cardíaco, 49
del receptor no selectivo, 129
nervioso, 151, *Véase también* anestesia, local

bocio, 93, 93c
nodular tóxico, 92
tóxico difuso, 92, 93c

bomba(s), 1
dependiente de tirotrofina, 91

Bordetella pertussis, 4, 175-176t

botulismo, 22

Bowman
cápsula, 69-70
espacio, 69

bradicardia, 23-24, 153

bradicinina, 54

bretilio, 27, 27f

brimonidina, 136

Broca, área, 114f

bromocriptina, 105, 115f, 116

broncodilatadores, 35-38
sintomáticos, 35

broncoespasmo, 22

budesónida, 38-39, 87

bulbo raquídeo, 114f

bumetanida, 73

β -bungarotoxina, 21f, 22

bupivacaína, 151, 152t

buprenorfina, 148, 148t

bupropión, 142

buserelina, 109
buspirona, 120
butirofenonas, 127, 127*t*

C

cabergolina, 105, 115*f*, 116
calcineurina, 170
 inhibidores, 170-172
calcio, 45, 46*f*, 110-112
 antagonistas, 56
 carbonato, 111
 fisiología, 110
 gluconato, 111
 lactato, 111
 sales, 111
 trastornos del, 110
 tratamiento de los trastornos del, 110-112
calcipotriol, 167
calcitonina, 91, 110-111
calcitriol, 111
cálculos biliares, 89
calicivirus, 182*t*
Calmette Guérin, bacilo (BCG), 202
canales
 del calcio, 20-21, 147
 iónicos, 1
 inhibición, 130, 131*f*
 proteína G, 3-5, 3*f*
 receptores directamente relacionados, 2-3, 3*f*
cáncer, 195
 de mama, 109*c*
 diagnóstico, 195

- inmunoterapia, [202-203](#)
- prostático, [109c](#)
- quimioterapia
 - citotóxica, [195-201](#)
 - conceptos, [195](#)
 - tratamiento(s), [198t](#)
 - hormonal, [201-202](#)
- Candida albicans, [186t](#)
- candidiasis perianal, [88](#)
- cannabinoides, [140t](#), [143-144](#)
- cannabis, [140t](#), [143-144](#)
- caolín, [87](#)
- capilares
 - glomerulares, [13](#)
 - peritubulares, [69](#)
- capreomicina, [175-176t](#), [180](#)
- cápside, [181](#), [181f](#)
- captación 1 y 2, [28-29](#)
- captopril, [55](#)
- carbacol, [24](#), [30t](#)
- carbamazepina, [124-125](#), [130](#), [132](#)
 - efecto analgésico, [150](#)
 - epilepsia, [132](#), [132t](#)
- carbapenemes, [177](#)
- carbidopa, [15](#), [26-27](#), [27f](#)
 - parkinsonismo, [115](#), [115f](#)
 - y l-dopa, combinación, [115](#)
- carbimazol, [93](#), [93c](#)
- carbocisteína, [40](#)
- carbohidratos, metabolismo, corticoides, [102t](#)
- carbón vegetal, [87](#)
- carboplatino, [200](#)

- carboprost, 110
- cardiopatía isquémica e hipertensión, 55*t*
- carvedilol, 74
- catecolaminas, 15
 - metabolismo
 - por la COMT, 29
 - por la MAO, 29
- catecol-O-metiltransferasa (COMT)
 - inhibidores, 27, 29, 115-116, 115*f*
 - metabolismo de las catecolaminas, 29
- cefadroxilo, 176
- cefalea, 149-150
 - tensional, 149
- cefalosporinas, 174-176*t*
 - de primera generación, 175-176*t*, 176
 - de segunda generación, 176
 - de tercera generación, 175-176*t*, 176
- cefamandol, 176
- cefixima, 175-176*t*, 176
- cefotaxima, 176
- cefradina, 176
- ceftazidima, 175-176*t*
- cefuroxima, 175-176*t*, 176, 176*c*
- celecoxib, 159, 162
- células
 - endoteliales, 62
 - de tipo enterocromafín, 79, 80*f*
 - eucariotas, 174*t*
 - ganglionares, 44-45
 - intercaladas, 70
 - no nodales, 43-44
 - parietales gástricas, 79, 80*f*

- principales, 70
- procariotas, 174*t*
- cerebelo, 113, 114*f*
- cerebro, 113, 114*f*
- cestodos (tenias), 192, 193*t*
- cetirizina, 169
- cetrorelix, 110
- cetuximab, 203
- Chagas, enfermedad, 192
- Chlamydia trachomatis*, 175-176*t*
- cianocobalamina, 68
- ciclizina, 82-83
- ciclo menstrual, 105-106, 106*f*
- ciclofilina, 171
- ciclofosfamida, 199
- ciclooxigenasa
 - ácido araquidónico, 159
 - AINE, 159-160
 - aspirina, 65, 66*f*
 - COX-1, 159-160
 - COX-2, 159-160
- ciclopentolato, 30*t*, 137*t*
- cicloplejía, 136, 137*t*
- cicloserina, 175-176*t*, 180
- ciclosporina, 88, 170
 - artritis reumatoide, 162*t*, 163
 - trasplante de órganos, 170
 - trastornos cutáneos, 168*t*
- cilastatina, 177
- ciliados, 189*t*
- cimetidina, 81
- cinarizina, 82-83

cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK), 54

cinética

- de orden cero, 13-14, 13f
- de primer orden, 13f, 14

ciprofibrato, 61

ciprofloxacino, 87, 175-176t, 177, 180

ciproterona, 109, 165

circulación, 54-62

- ateroesclerosis, 60-61
- control del tono vascular, 54
- enterohepática, 13
- feocromocitoma, 58
- hipertensión, 54-58
- lipoproteínas, 60-61
- shock, 58-62
- vasoconstrictores, 58-62

cisplatino, 200

citalopram, 122

citarabina, 196f, 199

citocinas, 171, 202

- inhibidores, 164

citocromo

- P₄₄₈, 12
- P₄₅₀, 11, 81

citomegalovirus (CMV), 181

claritromicina, 82, 175-176t, 179

clindamicina, 175-176t, 179

clobazam, 133

clobetasol

- butirato, 167, 167t
- propionato, 167, 167t

clofazimina, 175-176t, 181

clometiazol (clormetiazol), 119*t*, 120
clomifeno, 108
clonazepam, 132*t*, 133
clonidina, 27, 27*f*, 57
 abstinencia de opiáceos, 143
clopidogrel, 52, 66
clorambucilo, 199
cloranfenicol
 bacterias afectadas por, 175-176*t*
 síntesis proteica, 174*t*, 177-179
 sitio de acción, 174*t*, 178*f*
 toxicidad en el recién nacido, 179
clordiazepóxido, 119-120, 142
clorfeniramina, 169
clormetiazol (clometiazol), 120
clormetina (mecloretamina), 201
cloroquina, 162*t*, 163, 190
clorpromazina, 83, 126, 127*t*
clorpropamida, 98
clortalidona, 74
cloruro, absorción, 74*f*
Clostridium botulinum, 22
Clostridium difficile, 87, 175-176*t*, 177
clotrimazol, 187
clozapina, 127, 127*t*, 129
coagulación, 63-67
 cascada, 63, 64*f*
coágulo, formación, 63
cocaína, 27*f*, 28, 121, 140, 140*t*, 152*t*
 propiedades e indicaciones, 152*t*
codeína, 40, 87, 148*t*, 149
 y paracetamol, combinación, 147*c*

colchicina, 164*t*, 165
colecistectomía, 89
colecistitis, 89
colelitiasis, 89
cólera, 4
colesterol, 60-61, 186
 cálculos biliares, 89
 inhibidor de la absorción, 61
colestipol, 62
colestiramina, 62, 89
colina, 21
colinesterasa, inhibidores, 24
 enfermedad de Alzheimer, 117
 sistema nervioso parasimpático, 30
colistina, 180
colitis ulcerosa, 87-88
coloides, 94*f*
comedones, 165
compensación cardíaca
 extrínseca, 46-47
 intrínseca, 47
conducción nerviosa, 19-20
conducto colector, 70-72, 73*f*, 75
conjugación, 12
conotoxinas μ , 152*t*
contracciones uterinas, 110
control hormonal de la motilidad intestinal, 84
corazón, 43-54
 conceptos básicos, 43-46
 contractilidad, 45-46
 control por el sistema nervioso autónomo del, 45
 disfunción, 46-54, 46-47*t*

- tratamiento, [47-48](#)
- flujo sanguíneo a través del, [43](#), [43f](#)
- frecuencia y ritmo, [43-45](#)
- coronavirus, [182t](#)
- corpúsculo renal, [69](#)
- corticoides, [12t](#), [27f](#), [28](#), [162](#)
 - efectos principales, [102t](#)
 - exógenos, [100-104](#)
 - indicaciones terapéuticas, [104-105](#)
 - mecanismo de acción, [100](#)
 - síntesis y liberación, [100](#), [101f](#)
 - suprarrenales, [100-105](#)
 - tópicos, [167](#), [167t](#)
- trastorno(s)
 - anal, [88](#)
 - cutáneos y, [167](#)
- tratamiento
 - de la artritis reumatoide, [164](#)
 - de los trastornos respiratorios, [38](#)
 - del shock séptico, [59](#)
 - uso terapéutico, [100-105](#), [102t](#)
- cortisol, [Véase](#) [hidrocortisona](#)
- cortisona, [100](#), [162](#)
- cotransportador 2 de glucosa sodio (SGLT2), inhibidor, [99](#)
- COX, [Véase](#) [ciclooxigenasa](#)
- crisis
 - convulsivas, [129](#), [129t](#)
 - de ausencia, [129t](#), [130](#), [132t](#)
 - focales, [129-130](#), [129t](#)
 - generalizadas, [129-130](#), [129t](#), [132t](#)
 - parciales, [129t](#), [130](#), [132t](#), [133](#)
 - tónico-clónicas generalizadas, [129](#), [129t](#)

- de ausencia, [130](#)
- cristaloides, [68](#)
- Crohn, enfermedad, [87](#)
- cromogranina A, [27](#)
- Cryptococcus neoformans, [186t](#)
- cumplimiento del tratamiento, pacientes, [14-15](#)
- Cushing, síndrome, [96](#), [102](#), [103f](#)
 - control, [105](#)
 - y corticoides, [104c](#)

D

- dabigatrán, [65](#)
- dacarbazina, [201](#)
- daclizumab, [203](#)
- dactinomicina, [199-200](#)
- danazol, [109](#)
- dantrón, [86](#)
- dapsona, [175-176t](#), [180](#), [190](#)
- debilitamiento tetánico, [22-23](#)
- déficit de atención, [125](#)
- deflazacort, [104](#)
- degarelix, [202](#)
- delirio, [142](#)
- demencia, [117](#)
- denosumab, [111-112](#)
- dependencia, medicamentos, [139](#), [148](#)
- depresión, [121](#)
 - endógena, [121](#)
 - leve, [123c](#)
 - reactiva, [121](#)
- depresores centrales, [119](#), [140t](#), [142-143](#), [153](#), *Véase también* antidepresivos, tricíclicos (ADT)

dermatitis (eczema), 165, 165f
dermatofitos, 186t
descongestionantes, 40
desflurano, 154
desirudina, 65
desmopresina, 59, 67, 76
desoxicortisona, 102t
despolarización, 44-45
 no competitiva, bloqueadores, 23
dexametasona, 102t, 104
dexanfetamina, 129
dextropropoxifeno, 148t, 149
dextrosa, monohidrato (glucosa), 99-100
diabetes
 control alimentario, 99
 mellitus, 95-100
 características, 96
 control, 96-99
 de la glucemia, 95
 e hipertensión, 55t
 hipoglucemia, 99-100
 insulina, 95-96
 secundaria, 96
 tipo, 1, 96
 tipo, 2, 96
 tipo 1 (deficiencia absoluta de insulina), 96, 99c
 control alimentario, 99
 tipo 2 (resistencia a la insulina), 96
 control alimentario, 99
diacetilmorfina (heroína)
 acción, 7
 analgésicos opiáceos, 148, 148t

uso inadecuado, [140t](#), [143](#)

diacilglicerol (DAG), [5](#)

diarrea, [85-86](#), [85f](#)

diazepam, [119](#), [119t](#), [131f](#), [132t](#), [133-134](#), [153](#)

dibenzodiazepinas, [127](#), [127t](#)

dicicloverina, [84](#)

didanosina (ddI), [184](#)

didrogesterona, [108](#)

diencéfalo, [113](#)

dietilamida del ácido lisérgico (LSD), clase B, [140t](#), [144](#)

dietilcarbamazina, [193t](#), [194](#)

dietilestilbestrol, [201](#)

difenhidramina, [120-121](#)

difenilbutilpiperidinas, [127](#), [127t](#)

digoxina, [47](#), [48-49c](#)

dihidrocodeína, [148t](#), [149](#)

dihidrofolato

- reductasa, [177](#)
- sintetasa, [177](#)

dihidropteroato sintetasa, [190](#)

dihidrotosterona, [75](#)

dihidroxifenilalanina (dopa), [26-27](#)

diloxanida, [191](#)

diltiazem, [51](#), [53](#), [53c](#), [56](#)

dinoprostona, [110](#)

dinorfinas, [147](#), [147t](#)

4-dipeptidilpeptidasa (DPP-4), inhibidores, [97t](#), [98](#)

dipiridamol, [66](#)

dipivefrina, [136](#)

dipropionato, [38](#)

discinesia

- inducida por levodopa (l-dopa), [114-115](#)

- tardía, [128](#), [128c](#)
- disentería, [191](#)
 - amebiana, [191](#)
- disfunción eréctil, [76-77](#)
- dislipemia e hipertensión, [55t](#)
- disopiramida, [50](#)
- dispositivos espaciadores, [39](#)
- distribución, medicamentos, [9-10](#)
- disulfiram, [142](#)
- ditranol, [166f](#), [167](#)
- diuréticos, [15](#), [48](#)
 - ahorradores de potasio, [48](#), [75](#)
 - causas de edema, [74](#)
 - de asa, [48](#), [73-75](#), [74f](#)
 - tratamiento de la hipertensión, [57](#)
 - osmóticos, [75](#)
 - tipos, [73-75](#), *Véase también* diuréticos, ahorradores de potasio, *Véase también* diuréticos, de asa, *Véase también* diuréticos, osmóticos
 - tratamiento de la hipertensión, [55t](#), [57](#)
- diyodotirosina (DIT), [94f](#)
- dobutamina, [28t](#), [48](#), [59](#)
- docusato sódico, [86](#)
- dolor, [145-156](#)
 - cefalea, [149-150](#)
 - conceptos básicos, [145-147](#)
 - neurálgico, [149-150](#)
 - percepción, [145](#)
- domperidona, [115](#), [115f](#)
 - antes de la anestesia general, [154c](#)
 - motilidad intestinal, [83-84](#)
 - náuseas y vómitos, [83](#)
- donepezilo, [117](#)

dopa descarboxilasa, [26-27](#), [114](#)
 inhibidores periféricos, [115f](#)
dopamina, [48](#), [59](#), [113](#)
 actividad, medicamentos potenciadores, [114-116](#)
 agonistas, [115f](#), [116](#)
 antagonistas, [83-84](#), [127-128](#), [127t](#)
 periféricos del receptor, [115f](#)
 liberación, medicamentos potenciadores, [116](#)
 precursores, [114-116](#), [115f](#)
 receptores, [125](#), [128f](#)
 agonistas, [48](#), [105](#)
 clases, [126t](#)
 D₁, [126t](#)
 D₂, [114](#), [115f](#), [125](#), [126t](#)
 D₃, [126t](#)
 D₄, [126t](#)
dorzolamida, [136](#)
dosulepina (dotiepina), [122](#)
doxapram, [41](#)
doxazosina, [56](#), [75](#)
doxiciclina, [178](#)
doxorubicina, [199-200](#)
dronedarona, [51](#)
D⁹-tetrahidrocannabinol (THC), [144](#)
duloxetina, [76](#)

E

eczema, [Véase dermatitis \(eczema\)](#)
edema, causas subyacentes, [74](#)
edrofonio, [23](#)
efavirenz, [185](#)

efectos

adversos psiquiátricos, inducidos por levodopa (l-dopa), [114](#)

cardiovasculares

de L-dopa, [114](#)

de los corticoides, [102t](#)

psicológicos del antagonismo dopaminérgico, [128](#)

efedrina, [15](#), [27-28](#), [27f](#), [40](#), [59](#)

eicosanoides, [159](#), [160f](#), [160t](#), [162](#)

eje

hipotalámico-hipofisario, [106](#)

hipotalámico-hipofisario-ovárico, [105](#), [105f](#)

hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, [100](#), [101f](#)

electrólitos, diarrea, [86](#)

embarazo, [55t](#)

emolientes, [166-167](#)

enalapril, [55](#), [74](#)

encefalinas, [147](#), [147t](#)

endorfinas, [147](#), [147t](#)

endotelio, lesión, [62](#)

enfermedad(es)

del sueño, [192](#)

infecciosas, [173-194](#)

medicamentos

antibacterianos, [173-186](#)

antifúngicos, [186-188](#)

antihelmínticos, [192-194](#)

antiprotozoarios, [188-192](#)

antivíricos, [181](#)

inflamatoria intestinal, [87-88](#)

obstruktiva de la vía respiratoria, [35](#)

control, [35-39](#)

por reflujo gastroesofágico (ERGE), [79-80](#), [81f](#), [84](#)

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), [35](#), [36f](#)
enfisema, [35](#)
enflurano, [154](#), [156](#)
enlaces peptídicos, [178-179](#), [178f](#)
enoximona, [48](#)
entacapona, [27f](#), [29](#), [115-116](#), [115f](#)
Entamoeba histolytica, [189t](#), [191](#)
enterobacterias, [175-176t](#)
enterococos, [175-176t](#), [177](#)
enzima(s), [1](#)
 convertidora de la angiotensina (ECA), inhibidores, [48](#)
 sistema renina-angiotensina, [54](#), [56f](#)
 tratamiento de la hipertensión, [55-56](#), [56f](#)
 digestivas, [79](#)
eosinófilos, [34-35](#), [159](#)
epilepsia, [129-134](#)
 causas, [130](#)
 crisis tónico-clónicas, [129](#), [129t](#), [134c](#)
 psicomotora, [129t](#), [130](#)
 tratamiento, [130](#), *Véase también* antiepilépticos
epinefrina, *Véase* adrenalina
epoetina, [68](#)
eptifibátida, [66](#)
ergocalciferol, [111-112](#)
ergometrina, [110](#)
ergosterol, [187](#)
eritromicina, [87](#), [175-176t](#), [179](#)
eritropoyetina, [68](#)
ertapenem, [177](#)
escalera analgésica, [145](#), [145f](#)
escualeno oxidasa, [188](#)
esfínter esofágico inferior (EEI), [79-80](#), [84](#)

- espermatogénesis, 106
- espironolactona, 48, 48c, 73f, 75
- esporozoítos, 188
- esporozoos, 189t
- esquizofrenia, 125-129, 127c
 - epidemiología, 125
 - síntomas y signos, 125
 - teorías, 125-126
 - tratamiento, 126
- esquizontes, 188
- esquizonticidas, 189, 189f
- estabilizadores del estado de ánimo, 124
- estado
 - de ánimo, bajo, 125
 - epiléptico, 119, 130, 132t, 134
- estafilococos, 174-177, 175-176t
- estanozolol, 109
- estasis gástrica, 84
- estatinas, 61
- estavudina (d4T), 184
- esteroides. *Véanse* esteroides, anabolizantes; esteroides, androgénicos; corticoides
 - anabolizantes, 109, 140t
 - androgénicos, 140t
 - corticosuprarrenales, 201
- estibogluconato, 192
- estimulación nerviosa simpática, 31t
- estimulantes
 - centrales, 139-142, 140t
 - respiratorios, 41
- estómago
 - conceptos básicos, 79

prevención y tratamiento de la enfermedad relacionada con el ácido gástrico, [80-82](#)

reflujo gastroesofágico, [79-80](#), [81f](#)

ulceración péptica, [79-82](#), [80f](#)

estradiol, [108](#)

estrategia independiente del modelo, [14](#), [15f](#)

estreñimiento, [85-86](#)

estreptocinasa, [66](#)

estreptococos, [175-176t](#)

estreptomicina, [175-176t](#), [178](#)

estriol, [108](#)

estrógenos, [105-106](#), [106f](#), [108](#), [201](#)

 agonistas, [108](#)

 antagonistas, [108](#), [202](#)

estroncio, ranelato, [112](#)

etambutol, [175-176t](#), [180](#)

etamsilato, [67](#)

etanercept, [164](#)

etanol, [12t](#), [142](#)

etidronato disódico, [110](#)

etomidato, [154](#)

etonogestrel, implante liberador, [107](#)

etopósido, [200](#)

etosuximida, [130](#), [132t](#), [133](#)

everolimús, [201](#)

excitabilidad neuronal, [130](#)

excreción

 gastrointestinal, [13](#)

 renal de los medicamentos, [13](#)

exemestano, [202](#)

éxtasis (3,4-metilendioxitetanfetamina) (MDMA), [81](#), [140-141](#), [140t](#)

ezetimiba, [61](#)

F

factor(es)

V, [63](#)

VII, [63](#)

VIIa, [63](#)

VIII, [63](#)

IX, [63](#)

X, [63](#)

XI, [63](#)

de atenuación de la liberación de gonadotropinas, [105](#)

de crecimiento epidérmico, [5](#)

humano 2 (HER2), receptor, [203](#)

de la coagulación, [67](#). Véanse también los factores específicos

de necrosis tumoral (TNF), [202](#)

TNF- α , [164](#)

estimulante de las colonias de granulocitos

recombinante humano (rh-G-CSF), [203](#)

y macrófagos (GM-CSF), [203](#)

liberador de corticotropina (CRF), [100](#), [101f](#)

nuclear de los linfocitos T activados (NF-ATc), [171](#)

relajante derivado del endotelio (EDRF), [30](#), [54](#)

tisular, [63](#)

vía, inhibidor, [63](#)

famciclovir, [183](#)

farmacocinética, [8-15](#), [150](#)

absorción de medicamentos, [9](#)

administración, [8-9](#)

anestesia general, [155](#)

aspectos matemáticos, [13-14](#)

definición, [8](#)

distribución de medicamentos, [9-10](#)

excreción de medicamentos, [13](#)

farmacodinámica, 15

farmacología

base molecular, 1-5

definición, 1

mecanismo de acción, 1

nombres y clasificación de los medicamentos, 1

sistemas de transporte, 1

fármacos

antifúngicos, 186

antirreumáticos con modificadores de la enfermedad (FARME), 159, 162-163, 162t

fase de meseta, 44

febuxostat, 165

felodipino, 52

fenamatos, 161t, 162

fenazocina, 148-149, 148t

fenciclidina (PCP), 140t, 146, 154

fenelzina, 27f, 29, 122t, 124

fenilefrina, 28t, 59, 137

fenindiona, 64

fenitoína, 50, 81, 130

efecto analgésico, 150

epilepsia, 132, 132t, 134

fenobarbital, 132t, 133

fenol, 88, 166

fenotiazinas, 83, 126, 127t

fenoxibenzamina, 26, 58

fenoximetilpenicilina, 174-176

fentanilo, 147, 151c, 152t, 153, 154c

fentolamina, 26, 28t, 58

feocromocitoma, 58

ferriprotoporfirina IX, 190

fibra(s)
 nerviosa, calibre, 20
 posganglionares, 24, 29
 preganglionares, 24-25
fibratos, 61-62
fibrilación auricular, 43, 49c
fibrina, 63
fibrinógeno, 63
fibrinólisis, 63
fibroblastos, 162
filgrastim, 203
filtración glomerular, 13, 69
finasterida, 75, 109
fisostigmina, 23-24
fisuras anales, 86, 88
fitomenadiona, 67
flagelados, 189t
flecainida, 50, 50t
flucitosina, 188
flucloxacilina, 174, 176c
fluconazol, 187
fludrocortisona, 102t, 104-105
flufenazina, 126, 127t
fluidoterapia de mantenimiento, diarrea, 86
flumazenilo, 41, 119
fluorodesoxiuridina monofosfato, 199
fluoroquinolonas, 175-176t
fluorouracilo, 199
5-fluorouracilo, 188, 196f, 199-200
fluoxetina, 122, 122t
flupentixol, 127, 127t
flutamida, 202

fluticasona
 furoato, 38
 propionato, 38
fluvoxamina, 122
folato, 68, 177
folcodina, 40
formoterol, 39
fosfatidilinositol (4,5) bisfosfato, 5
fosfenitoína, 134
fosfodiesterasa (PDE), 37, 76
 4, inhibidores, 39
 inhibidores, 48, 76-77
fosfolipasa
 A₂, 159, 162
 C (PLC), 5, 54, 59, 65
Frank-Starling, curva, 47, 47f
función tubular, 69-70
furosemida, 73

G

gabapentina, 130, 132t, 133
galamina, 23t, 25t
galantamina, 117
gametocitos, 188
ganciclovir, 184
ganglios
 autonómicos, 24, 25t
 basales, 113, 114f
ganirelix, 110
gastrina, 79, 80f
 receptores, 79
gastrinoma, 79

gemeprost, [110](#)
gemfibrozilo, [61](#)
generación
 automática de impulsos anómalos, [49](#)
 de impulsos anómalos, inicio, [49](#)
genes reactivos a los corticoides (GRC), [100](#)
genomas, [174t](#)
gentamicina, [73](#), [175-176t](#), [177](#)
gestrinona, [109](#)
Giardia lamblia, [191](#)
giardiasis, [191](#)
glándula tiroides, [91-95](#)
 conceptos básicos, [91-92](#)
 disfunción tiroidea, [92-95](#)
glaucoma, [134](#)
 de ángulo
 abierto, [134](#)
 tratamiento, [134-136](#)
 cerrado, [114](#), [134](#), [136](#)
glibenclamida, [98](#)
glicerilo trinitrato (TNG), [52](#)
glicerol, [136-137](#)
glicina, receptor, [3](#)
gliclazida, [98](#)
gliptinas, [98](#)
globulina de unión a tiroxina, [91-92](#), [91c](#)
glomérulo, [69](#)
glucagón, [95](#), [100](#)
glucemia, control, [95](#)
glucocorticoides, [100](#), [162](#)
 antiinflamatorios, [38-39](#), [101](#), [102-103t](#)
 como agentes inmunosupresores, [170](#)

- efectos
 - adversos, [102](#), [103f](#)
 - principales, [102t](#)
- en el asma, [34f](#), [35](#)
- endógenos o exógenos, [105](#)
- enfermedad inflamatoria intestinal, [87-88](#)
- indicaciones terapéuticas, [104](#)
- síntesis y liberación, [100](#)
- tópicos, [41](#)
- trastornos alérgicos, [169t](#)
- uso terapéutico, [102t](#)
- glucopéptidos, [174t](#), [176-177](#)
- glucoproteína IIb/IIIa, inhibidores, [66](#)
- glucosa (monohidrato de dextrosa)
 - diabetes mellitus, [95](#), [99-100](#)
 - hipoglucemia, [99-100](#)
 - receptores, [95](#)
- α -glucosidasa, inhibidores, [98](#)
- glucósidos cardiotónicos, [47-48](#), [73](#)
- glucosuria, [96](#)
- glutamato, receptores de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), [154](#)
- glutación, [12-13](#)
- GMPc (guanosina monofosfato cíclico), [5](#), [52](#), [76](#)
- gónadas
 - femeninas, [105](#)
 - masculinas, [106](#)
- gonadotropina(s), [105](#)
 - coriónica humana, [140t](#)
- goserelina, [109](#)
- gota, [55t](#), [159](#), [164-165](#), [164t](#)
- Graves, enfermedad, [92](#), [93c](#)
- griseofulvina, [188](#)

guanetidina, [27](#), [27f](#)
guanilil ciclase, [5](#), [32](#), [54](#), [76](#)
guanosina
 difosfato (GDP), [3-4](#), [3f](#)
 monofosfato cíclico (GMPc), [Véase GMPc \(guanosina monofosfato cíclico\)](#)
 trifosfato (GTP), [3-4](#), [3f](#)
gusanos, [192](#), [193t](#)

H

hachís, [143](#)
Haemophilus influenzae, [175-176t](#), [179](#)
haloperidol, [83](#), [126-127c](#), [127](#), [127t](#)
halotano, [154-155](#)
Hashimoto, tiroiditis, [92](#)
heces, modificadores, [85f](#), [87](#)
Helicobacter pylori, [79c](#), [80-82](#), [179](#)
hematoma, [62](#)
hemicolinio, [22](#)
hemofilia, [65-67](#)
hemorroides, [86](#), [88](#)
hemostasia, [62-64](#)
 tratamiento de los trastornos, [64-67](#)
Henderson-Hasselbalch, ecuación, [9](#), [150](#)
Henle, asa, [69-73](#), [70f](#), [72f](#)
hepadnavirus, [182t](#)
heparina(s), [64f](#), [65](#)
 de bajo peso molecular, [65](#)
 no fraccionada, [65](#)
heroína, [Véase diacetilmorfina \(heroína\)](#)
hexametonio, [25t](#)
hidralazina, [48](#), [48c](#), [57](#)
hidrato de cloral, [119t](#), [120](#)

- hidrocortisona, [100](#), [102t](#)
 - aspectos terapéuticos, [104](#)
 - enfermedad inflamatoria intestinal, [87](#)
 - shock anafiláctico, [104](#)
 - trastornos cutáneos, [167](#), [167t](#)
- hidrólisis, [12](#)
- hidroperoxidasas, [159](#)
- 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, inhibidores, [61](#)
- hidroxicloroquina, [162t](#), [163](#)
- hidroxicobalamina, [68](#)
- hidroxiprogesterona, [108](#)
- 5-hidroxitriptamina (5-HT), [119t](#), [122t](#), [123f](#), [127t](#)
 - bloqueadores, [127](#), [127t](#)
 - 5-HT_{1A}, [120](#)
 - 5-HT₃, receptor, [84](#), [119t](#)
 - antagonistas, [84](#)
- hidroxiurea, [196f](#), [201](#)
- hierro, [67-68](#)
- hígado
 - coagulación, [63](#)
 - daño, [156](#)
- hioscina, [30t](#), [84](#), [154c](#)
- hipercalcemia, [110](#), [110c](#)
- hiperlipemias, [61-62](#)
 - primarias, [61](#)
 - secundarias, [61](#)
- hipersensibilidad
 - de tipo I, trastornos alérgicos, [169t](#)
 - reacciones, [168](#), [168f](#)
- hipertensión, [54-58](#), [55t](#)
 - esencial, [54](#)
 - primaria, [54](#)

- secundaria, 54
- hipertiroidismo, 92-93
 - causas, 93c
 - control, 93-95
- hipnóticos, 117-121, 119t, 121c
 - no benzodiazepínicos, 118, 119t, 120
 - trastornos del sueño y, 117-121
- hipnozoítos, 188
- hipófisis, 102t, 105
- hipoglucemia, 99-100
- hipoglucemiantes orales, 97-99
- hipotálamo, 71, 91, 105
 - corticoides, 102t
- hipotensión, 47t, 53, 155-156
 - inducida por levodopa (l-dopa), 114
- hipotiroidismo, 92
 - causas, 92t
 - control, 92
- hirudinas, 65
- histamina, 22, 23t, 26, 79
 - migraña, 149
 - receptores, 79, 80f
 - H₁, 170t
 - antagonistas, Véase antihistamínicos
 - H₂, 170t
 - antagonistas, 81, 81f, 89, 153
 - H₃, 170t
 - trastornos alérgicos, 168
- HMG-CoA reductasa, inhibidores, 61
- homeostasis del combustible, 96t
- hongos
 - alucinógenos, 144

similares a levaduras, [186t](#)

hormona(s), [2](#), [201-202](#). Véanse también las hormonas específicas

adrenocorticotropa (ACTH), [100-101](#), [102t](#), [104c](#)

antidiurética (ADH), [59](#), [71](#)

foliculoestimulante (FSH), [105](#), [105-106f](#)

liberadora

de gonadotropinas (GnRH), [105](#), [105f](#), [202](#)

agonistas, [109](#)

antagonistas, [109-110](#)

de tirotropina (TRH), [91](#), [91f](#)

luteinizante (LH), [105](#), [105-106f](#)

ováricas, [105](#)

paratiroidea (PTH), [110](#)

tiroideas, [5](#), [91f](#), [94f](#)

control de la secreción, [91-92](#)

producción, [91](#)

5-HT₃, antagonista, [200](#)

hueso, [110-112](#)

fisiología, [110](#)

trastornos, [110](#)

tratamiento medicamentoso, [110-112](#)

humo de los cigarrillos, [35](#)

humor

acuoso, [134](#), [135f](#)

glaucoma de ángulo abierto, [134-136](#)

medicamentos

inhibidores de la producción, [134-136](#)

que incrementan el drenaje, [135f](#), [136](#)

vítreo, [134](#), [135f](#)

I

ibuprofeno, [159](#), [162](#), [163c](#)

ibutilida, 51

imatinib, 201

imipenem, 175-176t, 177

imipramina, 27f, 122, 122t

impotencia, 76-77

impulsos anómalos, conducción y generación, 49

inactivación, 28-29

incontinencia

- de esfuerzo, 76
- por urgencia para la micción, 76
- urinaria, 76
- verdadera, 76

indapamida, 74

indinavir, 185

indometacina, 162, 164t

inducción

- anestesia general, 152t, 153
- enzimática, 15
- agentes, 12, 12t

infección

- por helmintos, 192, 193t
- por hongos, 186, 186t, *Véase también fármacos, antifúngicos*
- por protozoos, 188, 189t

inflamación, 159-162

- artritis reumatoide, 162-164
- gota, 159, 164-165, 164t
- medicamentos antiinflamatorios, *Véase antiinflamatorios*
- metabolitos del ácido araquidónico, 159, 160f, 160t, 162
- trastornos cutáneos, 165-168

infiximab, 88, 164

inhaladores, 39

inhibición

- competitiva, [159](#)
- enzimática, agentes, [12](#), [12t](#)
- irreversible, [159](#)
- reversible no competitiva, [159](#)
- inhibidores
 - aniónicos, [93-94](#), [94f](#)
 - de la aromatasa, [202](#)
 - de la bomba de la bomba de protones (IBP), [81](#), [153](#)
 - de la fusión, [185](#)
 - de la recaptación de la serotonina-noradrenalina (IRSN), [122t](#), [123-124](#), [123f](#)
 - de la transcriptasa inversa
 - análogos de los nucleósidos, [184-185](#)
 - no nucleósidos, [185](#)
 - nucleósidos, [185](#)
 - multicinasas, [201](#)
 - reversibles de la MAO_A (IRMA), [122t](#), [124](#)
 - selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), [120](#), [122-123](#), [122t](#), [123f](#)
- inhibina, [106-107](#)
- inmunoestimulación, [202](#)
- inmunoglobulina(s), [182-183](#)
 - E (IgE), [168](#)
 - humana normal (IgHN/gammaglobulina), [182](#)
 - y citomegalovirus (IgCMV), [182](#)
- inmunomoduladores, [185](#)
- inmunosupresores, [170-172](#)
 - artritis reumatoide, [162t](#), [163-164](#)
 - corticoides, [101](#), [102-103t](#)
 - enfermedad inflamatoria intestinal, [88](#)
 - gota, [164t](#)
- inmunoterapia, [195](#), [202-203](#)
- inosina monofosfato deshidrogenasa, [172](#)
- inositol

- fosfato, [5](#)
- (1,4,5)-trifosfato (IP₃), [5](#), [54](#)
- insomnio, [117](#), [119c](#)
- insuficiencia
 - cardíaca
 - congestiva (ICC), [46-47](#), [46-47t](#)
 - e hipertensión, [55t](#)
 - tratamiento medicamentoso, [47-48](#), [54t](#)
 - ventricular
 - derecha, [46](#), [47t](#)
 - izquierda, [46](#), [47t](#)
- insulina, [8](#), [95-96](#), [95f](#)
 - administración, [8-9](#)
 - control de la diabetes mellitus, [96-97](#), [97t](#)
 - efectos metabólicos, [96t](#)
 - de acción
 - corta, [96-97](#), [97t](#)
 - intermedia, [96-97](#)
 - prolongada, [96](#)
 - rápida, [96](#), [97t](#)
 - isofánica, [97](#), [97t](#)
 - lispro, [96-97](#)
 - receptor, [2t](#)
 - suspensión con zinc, [96](#), [97t](#)
 - zinc protamina, [96](#)
- interacciones fármaco-receptor, [5-7](#)
- interferones (IFN), [185](#), [202](#)
- interleucina (IL)
 - 1, [163-164](#)
 - 2, [171](#), [202](#)
 - 5, anticuerpo monoclonal, [39](#)
- intestino, [84-88](#)

- conceptos básicos, [84-87](#)
- enfermedad inflamatoria intestinal, [87-88](#)
- medicamentos que influyen en la motilidad, [84-85](#), [85f](#)
- obesidad, [88](#)
- trastornos anales, [88](#)
- ionización, anestésicos locales, [150](#)
- ippecacuana, [82](#)
- ipratropio, [30t](#)
 - bromuro, [37](#), [38c](#)
- iridectomía, [136](#)
- irinotecán, [203](#)
- iris, [136](#)
- isocarboxazida, [124](#)
- isoflurano, [154](#), [156](#)
- isoniazida, [175-176t](#), [180](#)
- isoprenalina, [25](#), [28t](#)
- isosorbida
 - dinitrato, [52](#)
 - mononitrato, [52](#)
- ispágula, cutícula, [62](#), [85-86](#)
- isquemia miocárdica, [49](#)
- itraconazol, [187](#)
- ivabradina, [54](#)
- ivermectina, [193t](#), [194](#)
- ixabepilona, [200](#)

K

kernicterus, 177

ketamina, 140*t*, 141

ketoconazol, 105, 187

L

labetalol, 28*t*

lactancia materna, 16

lactulosa, 86

Lambeth, convenciones, 49

lamivudina (3TC), 184, 186*c*

lamotrigina, 130

 efecto analgésico, 150

 epilepsia, 132*t*, 133

Langerhans, islotes, 95

lansoprazol, 81

L-arginina, 32

latanoprost, 136

laxantes, 85-86, 85*f*

 con incremento del volumen de las heces, 85-86

 estimulantes, 86

 osmóticos, 86

L-dopa (levodopa), 15, 27*f*, 114-116, 115*f*

lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), 61

Legionella, especies, 175-176*t*

Leishmania, especies, 192

leishmaniasis, 192

lepirudina, 65

lepra, 180

 lepromatosa, 180

 tuberculoide, 180

leptina, 88

leucocitos, 159

leucotrienos, 37, 37*c*, 159, 160*f*, 162

- antagonistas del receptor, 37-38
- trastornos alérgicos, 168

leuprorelina, 109

levaduras, 186*t*

- verdaderas, 186*t*

levamisol, 194, 202

levodopa (l-dopa), 15, 27*f*, 114-116, 115*f*

- y benserazida, combinación, 115, 117*c*

levofloxacino, 177

levomepromazina, 83

levonorgestrel, 108

levotiroxina, 92

- sódica, 92

Leydig, células, 106, 106*f*

liberación

- de calcio inducida por calcio, 45
- presináptica, 22

lidocaína, 50, 50*t*, 122, 151

- efectos no deseados, 151
- propiedades e indicaciones, 152*t*

lincosamidas, 177, 179

linfocitos, 159

- T, 170-172
- proliferación, 167
- supresión, 171*f*

liotironina, 92

lipasa, 88-89

lípidos, transporte, 60, 60*f*

lipocortina, 162

lipooxigenasa, 159

lipoproteína(s)

- circulación, 60-61
- de alta densidad (HDL), 57, 60
- de baja densidad (LDL), 57, 60-61
- de muy baja densidad (VLDL), 57, 60

lipasa (LPL), 60

líquido(s)

- cefalorraquídeo (LCR), 151
- intravenosos, 68

lisinopril, 55

lisis, 174f, 180

Listeria monocytogenes, 175-176t

lisurida, 115f, 116

litio, 71, 124

lobelina, 24

lóbulo

- frontal, 114f
- occipital, 114f
- parietal, 114f
- temporal, 114f
 - epilepsia, 129t, 130

lofepramina, 122, 122t

loperamida, 87

loratadina, 169

lorazepam, 119, 119t, 132t, 133-134

lormetazepam, 119t

losartán, 56

L-tirosina, 26

L-triyodotironina sódica, 92

lumefantrina, 191

lumiracoxib, 162

M

macrófagos, [159](#), [162](#)

macrólidos, [174-176t](#), [177](#), [179](#)

 poliénicos, [186-187](#)

 sitio de acción, [174f](#), [178f](#)

mácula densa, [70](#)

magnesio

 carbonato, [82](#)

 sulfato, [38](#)

malaria, [162t](#), [163](#), [188-191](#), [189f](#)

manía, [121-122](#), [124](#), [127](#)

manitol, [40](#), [75](#), [136](#)

mantenimiento, anestesia general, [153](#), [155f](#)

MAO, inhibidores, *Véase* [monoaminooxidasa \(MAO\)](#), [inhibidores \(IMAO\)](#)

 irreversibles, [124](#)

maraviroc, [185](#)

marihuana, [143](#)

mastocitos, estabilizadores, [38](#), [169t](#)

MDMA (éxtasis) (3,4-metilendioximetanfetamina), [81](#)

mebendazol, [193](#), [193t](#)

mebeverina, [85](#)

mecanismo de control por compuertas, [145](#)

mecisteína, hidrocloreuro, [40](#)

mecloretamina (clormetina), [201](#)

mediadores inflamatorios, [159](#)

 bronquiales, [34-35](#)

medicamento(s) (fármacos)

 abstinencia, [139](#), [140t](#)

 agonistas, [5-7](#), [6f](#)

 analépticos, [41](#)

 antagonistas, [5-7](#)

 antecedentes medicamentosos, [16-17](#)

antimotilidad similares a opiáceos, [85f](#), [87](#)
antiobesidad, [88](#)
bloqueadores ganglionares, [24](#)
carcinogénicos, [16](#)
ciclopléjicos, [136](#), [137t](#)
citotóxicos, [68](#)
 antibióticos, [196-197f](#), [199-200](#)
 artritis reumatoide, [162t](#)
 efectos adversos, [197t](#), [199](#)
 enfermedad inflamatoria intestinal, [88](#)
 mecanismos de resistencia genética a, [197-198](#)
 quimioterapia antineoplásica, [195-201](#)
 resistencia a, [197](#)
 sitio de acción, [195](#), [196f](#)
clasificación, [1](#)
con especificidad de fase, [195](#), [197f](#)
 respecto al ciclo celular, [195](#)
controlados, [139](#), [140t](#)
de tipo «bala mágica», [203](#)
denominaciones, [1](#), [8f](#)
dependencia, [139](#)
desarrollo, [17](#), [17t](#)
efectos adversos, [1](#)
eméticos, [82](#)
estimuladores ganglionares, [24](#)
hipolipemiantes, [61-62](#)
interacciones, [15-16](#), [107c](#)
inyección intravenosa, [8](#)
metabolismo, *Véase* [metabolismo](#), [medicamentos](#)
midriáticos, [136](#), [137t](#)
oxitócicos, [110](#)
profilácticos, [38-39](#)

- sobredosis, [12-13](#)
- tolerancia, [139](#), [140t](#)
- uso inadecuado, [139-144](#), [140t](#)
 - definiciones, [139](#)
 - medicamentos usados, [139-144](#), [140t](#)
- medroxiprogesterona, [108](#)
 - acetato, [107-108](#)
- médula
 - espinal, [113](#), [114f](#)
 - suprarrenal, [25](#)
- mefloquina, [190](#)
- Meissner, plexo, [84](#)
- melarsoprol, [192](#)
- melatonina, [121](#)
- melfalán, [199](#)
- membrana(s)
 - celulares, [9](#), [174f](#)
 - citoplásmica, [174t](#)
- menopausia, [108](#)
- mentol, [166](#)
 - vapor, [40](#)
- mercaptopurina, [172](#), [196f](#), [199](#)
- meropenem, [177](#)
- merozoítos, [188](#)
- mesalazina, [88](#)
- mescalina, [140t](#), [144](#)
- mesterolona, [109](#)
- metabolismo
 - de primer paso, [8](#)
 - lipídico, corticoides, [102t](#)
 - medicamentos, [10-13](#)
 - factores, [12](#)

- intoxicación por paracetamol, 12
- reacciones metabólicas
 - de fase, 1, 11-12
 - de fase, 2, 12
- sitios, 11
- metacolina, 30*t*
- metadona, 140*t*, 143
- metanol, intoxicación, 142
- metformina, 95*c*, 97-98, 97*t*
- 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), 113
- metilcelulosa, 85, 87-88
- metildopa, 57
- α -metildopa, 26-27, 27*f*
- metilendioximetanfetamina (MDMA) (éxtasis), 140-141, 140*t*, *Véase también* MDMA (éxtasis) (3,4-metilendioximetanfetamina)
- metilfenidato, 129
- α -metilnoradrenalina, 26-27
- metionina, 13
- metirapona, 105
- metirosina, 26-27
- metoclopramida, 83
 - antiemesis postoperatoria, 153
 - motilidad intestinal, 84
- metolazona, 74
- metoprolol, 50, 52
- metotrexato, 88, 162*t*, 163, 168*t*, 196*f*, 199
- metronidazol, 79, 82, 175-176*t*, 179, 193*t*
 - disentería amebiana, 191
 - giardiasis, 191
 - vaginitis por tricomonas, 191
- mexiletina, 50
- miastenia grave, 22*t*, 23, 23*c*

micobacterias, [180](#)
micofenolato mofetilo, [172](#)
miconazol, [187](#)
micosis, [186-187](#), [186t](#)
midazolam, [119](#), [119t](#), [133](#), [153](#), [154c](#)
midriasis, [136](#)
mifepristona, [108](#)
migraña, [149](#)
milrinona, [48](#)
mineralocorticoides, [162](#)
 aspectos terapéuticos, [104-105](#)
 efectos principales, [102t](#)
 receptores, [71](#), [73f](#)
 síntesis y liberación, [100](#)
 uso terapéutico, [102t](#)
minociclina, [178](#)
minoxidil, [57](#)
mióticos, [Véase receptor\(es\), muscarínicos, agonistas](#)
mirabegrón, [76](#)
mirtazapina, [122t](#), [124](#)
misoprostol, [81](#)
mitosis, inhibidores, [196-197f](#), [200](#)
mitotano, [201](#)
mixedema, [92](#)
moclobemida, [122t](#), [124](#)
moco, [79](#)
modelo monocompartimental, [14](#), [14f](#)
modulador selectivo del receptor de estrógenos, [111](#)
mohos, [186t](#)
moléculas portadoras, [1](#)
mometasona, [38](#)
monoaminoxidasa (MAO), [27](#), [29](#)

- A (MAO_A), [124](#)
- B (MAO_B), [115-116](#), [115f](#), [124](#)
- inhibidores (IMAO), [124](#)
 - actividad dopaminérgica, [116](#)
 - agotamiento de las reservas de noradrenalina, [27](#)
 - depresión, teoría de la monoaminooxidasa, [121](#)
 - interacciones medicamentosas, [15-16](#)
 - mecanismo de acción, [122t](#)
 - parkinsonismo, [115f](#), [116](#)
 - sitio de acción, [123f](#)
 - teoría de la depresión, [121](#)
- monobactames, [177](#)
- monoyodotirosina (MIT), [94f](#)
- montelukast, [37](#)
- MOPP (meclorexamina [clormetina], vincristina, procarbazona y prednisona), [201](#)
- morfina, [9](#), [147](#), [147c](#), [148t](#)
 - aspectos terapéuticos, [148-149](#)
 - uso inadecuado, [140t](#)
- motilidad, intestinal, [84](#), [85f](#)
 - control neuronal, [84](#)
 - estimulantes, [84](#), [85f](#)
- moxisilita, [137](#)
- moxonidina, [57](#)
- mTOR, [201](#)
 - cinasa, inhibidores, [201](#)
- mucolíticos, [40](#)
- mucosas, protectores, [80f](#), [81](#)
- muscarina, [30t](#)
- músculo
 - ciliar, [136](#)
 - detrusor, [76](#)

esfínter de la pupila, [136](#)
esquelético, inervación, [20-21](#)
liso, medicamentos que actúan directamente, [85](#), [85f](#)
Mycobacterium avium *cellulare*, [179](#)
Mycobacterium leprae, [175-176t](#), [180](#)
Mycobacterium tuberculosis, [173](#), [175-176t](#), [178](#), [180](#)
Mycoplasma pneumoniae, [175-176t](#)

N

Na⁺/K⁺ ATPasa, bomba, [19](#), [47](#), [69-71](#)
nabilona, [84](#)
N-acetilcisteína, [13](#), [40](#)
N-acetil-*p*-benzoquinona, [12-13](#)
nalbufina, [148t](#)
naloxona, [7](#), [41](#), [149](#)
naltrexona, [149](#)
nandrolona, [109](#)
náuseas, [82-84](#), [114](#)
 causas, [83f](#)
 inducidas por levodopa (l-dopa), [114](#)
 tras la anestesia general, [153](#)
nebulizadores, [39](#)
necrosis hepática, [156](#)
nedocromilo sódico, [38](#)
nefrona, [69-72](#), [70-73f](#)
Neisseria gonorrhoeae, [175-176t](#)
Neisseria meningitidis, [175-176t](#)
nelfinavir, [185](#)
nematodos, [192](#), [193t](#)
neostigmina, [23-24](#)
nervios
 no adrenérgicos no colinérgicos (NANC), [35](#)

- parasimpáticos, [29f](#), [31t](#), [35](#)
- neumonía, *Pneumocystis*, [192](#)
- neuraminidasa, inhibidores, [182](#)
- neurolépticos, [125-127](#)
 - atípicos, [127](#), [127t](#)
 - clases, [127t](#)
 - efectos adversos, [127-129](#), [128c](#), [129c](#)
 - reacciones inmunitarias, [129](#)
 - síndrome neuroléptico maligno, [129](#)
 - típicos, [126-127](#), [127t](#)
- neuronas
 - dopaminérgicas, [113](#)
 - motoras, [20-21](#)
 - tuberoinfundibulares, [128](#)
- neuropéptido Y, [88](#)
- neurotransmisión no adrenérgica y no colinérgica (NANC), [76](#)
- neurotransmisores, [2](#)
- neutrófilos, [34-35](#), [159](#), [162](#), [166](#)
- nevirapina, [185](#), [186c](#)
- niclosamida, [192](#), [193t](#)
- nicorandil, [53](#)
- nicotina, [24](#)
 - productos de sustitución, [141-142](#)
 - uso inadecuado, [140t](#), [141](#)
- nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH), [11](#)
- nicturia, [76](#)
- nifedipino, [52-53](#), [53c](#), [56](#)
- nifurtimox, [192](#)
- niños, cumplimiento del tratamiento, [15](#)
- nistatina, [88](#), [187](#)
- nitratos, [48](#)
 - orgánicos, [52](#)

nitrazepam, [119](#), [119t](#)
nitrofurantoína, [175-176t](#), [179-180](#)
N-metil-D-aspartato (NMDA), antagonistas, [117](#), [130](#)
nociceptores, activación, [145](#), [146f](#)
nódulo
 auriculoventricular (NAV), [43](#), [44f](#)
 sinoauricular (NSA), [43](#), [44f](#)
noradrenalina, [25](#), [27f](#), [28t](#), [35](#), [59](#)
 inactivación, [28-29](#)
 medicamentos
 inhibidores
 de la degradación de las reservas, [27](#)
 de la liberación, [27](#)
 del almacenamiento, [27](#)
 que aumentan la síntesis, [27](#)
 que disminuyen la síntesis, [26-27](#)
 que potencian la liberación, [27-28](#)
 síntesis, [26](#)
noretisterona, [108](#)
nucleótidos, metabolismo, [174f](#)

O

obesidad, [88](#)
oclusión
 arterial, [63](#)
 venosa, [63](#)
octreotida, [105](#)
ofatumumab, [203](#)
ojo, [134-137](#), [135f](#)
 evaluación, [136-137](#)
 glaucoma, [134](#)
 receptores M₄, [30](#)

olanzapina, 127, 127c, 127t
olsalazina, 88
omeprazol, 81-82
ondansetrón, 84, 200
opciones no médicas, 117
opiáceos, 140t, 148t
 antagonistas, 149
 débiles, 147, 148t
 efectos adversos, 147
 endógenos, 147, 147t
 potentes, 147-148, 147t
 receptores, 145-147, 146t. *Véanse también los receptores específicos*
 tratamiento de la tos no deseada, 40
 uso inadecuado, 140t, 143
orden de reacción (cinético), 13-14
orfenadrina, 116
organofosforados, 24
orina, 69
orlistat, 88
ortomixovirus, 182t
oseltamivir, 182
osteoclastos, 110
osteodistrofia, 110
osteomalacia, 110
osteoporosis, 102, 103f, 104c, 110, 111c
ovarios, 105
oxaliplatino, 200
oxcarbazepina, 132
oxibuprocaina, 152t
oxibutinina, 76
oxicam, 161t, 162
oxidación, 11-12

óxido

nítrico (NO), 32, 52, 54

erección, 76

sintasa (NOS), 32

vías del dolor, 145

nitroso, 155, 156c

oxigenoterapia, 39

a largo plazo, 35, 38c

oximetazolina, 28t

oxitocina, 110

P

pacientes de edad avanzada

cumplimiento del tratamiento, 14-15

efectos adversos de los medicamentos, 16

pamidronato, 110

páncreas, 88-89, 95-100

pancreatina, 89

pancuronio, 23t

papaverina, 77

papovavirus, 182t

paraaminobenzoico, 174f, 177, 190

para-aminofenoles, 161t, 162

paracetamol, 159, 162

intoxicación, 12-13

parafina líquida, 86

parafinomas, 86

paramixovirus, 182t

parasimpaticolíticos, *Véase* receptor(es), muscarínicos, antagonistas

parasimpaticomiméticos, *Véase* receptor(es), muscarínicos, agonistas

parásitos, 168t, 192, 193t

paratión, 24

pared celular, síntesis, [174-177](#), [174f](#)

Parkinson, enfermedad

- etiología, [113](#)
- patogenia, [113](#)
- sistemas de los ganglios basales afectados, [114f](#)
- tratamiento, [113-117](#)

parkinsonismo

- etiología, [113](#)
- patogenia, [113](#), [114f](#)
- tratamiento, [113-117](#), [115f](#)

paroxetina, [122](#), [122t](#)

parvovirus, [182t](#)

paso limitante de la velocidad (PLV), [22](#), [26-27](#)

pazopanib, [201](#)

PCP (fenciclidina), [154](#)

pelvis renal, [70](#)

penicilamina, [162t](#), [163](#)

penicilina, [174-176](#), [174-176t](#)

- antiseudomónica, [175-176t](#)

pensamiento alienado, [125](#)

pentazocina, [148-149](#), [148t](#)

pentostatina, [201](#)

pepsina, [81-82](#)

péptido(s)

- natriurético auricular, [5](#), [71](#)
- opiáceos, [145](#), [146f](#)
- transmisores, [145](#)

peptidoglucanos

- pared celular, [174t](#)
- síntesis, [176](#), [180](#)

pergolida, [116](#)

peroxidasa tiroidea, [91](#), [94f](#)

petidina, [148](#), [148t](#)

pH

- efecto sobre la absorción, [9](#)
- importancia, anestésicos locales, [150](#)

picornavirus, [182t](#)

píldora de progesterona (minipíldora), [107](#)

pilocarpina, [30t](#)

- glaucoma de ángulo
 - abierto, [136](#)
 - cerrado, [136](#)
- reversión de la midriasis, [137](#)

pimozida, [127](#), [127t](#), [129](#)

pioglitazona, [98](#)

piperazina, [193](#)

- cadena laterales, [126](#)

piracetam, [133](#)

pirazinamida, [175-176t](#), [180](#)

pirazolonas, [161t](#)

pirenzepina, [30t](#)

piridostigmina, [24](#)

pirimetamina, [190](#)

piroxicam, [162](#)

pizotifeno, [149](#)

pK_a, valores, [9](#)

placa motora, [20-21](#), [23](#)

plaquetas, [62](#), [65-66](#)

- agregación, [160](#)
- formación de tapón plaquetario, [62](#)

plasmina, [63](#)

plasminógeno, [63](#)

Plasmodium falciparum, [188](#)

Plasmodium malariae, [188-189](#)

Plasmodium ovale, 188-189
Plasmodium vivax, 188
platino, compuestos, 198*t*, 199-201
plexo
 mientérico, 84
 submucoso, 84
Pneumocystis jiroveci, 192
polidipsia, 96
polimixinas, 174*t*, 179
poliuria, 96
portadores
 dependientes de energía, 1
 independientes de energía, 1
posdespolarizaciones
 diferidas (PDD), 49
 precoces, 49
potasio, 69-70, 96, 99
 canales, 19, 20*t*, 147
 activadores, 53-54
 bloqueadores, 51
 perclorato, 93, 94*f*
 potencial de equilibrio, 19
potencia, 7, 7*t*
potenciación, 15
potencial(es)
 de acción, 19
 cardíaco, 43, 44*f*
 nervioso, 19, 20*f*, 20*t*
 de la placa motora (PPM), 21
 de reposo, 43-44
 de la membrana, 19
marcapasos, 44-45

poxvirus, [182t](#)
practolol, [28t](#)
pramipexol, [115f](#), [116](#)
prasugrel, [66](#)
pravastatina, [61](#)
prazicuantel, [192](#), [193t](#)
prazosina, [28t](#), [56](#), [75](#)
prednisolona, [38](#), [102t](#), [201](#)
 aspectos terapéuticos, [104](#)
 enfermedad inflamatoria intestinal, [87](#)
prednisona, [12](#), [201](#)
premedicación, [152t](#), [153](#)
presión
 arterial
 elevada, [Véase hipertensión](#)
 normal, [55c](#)
 intraocular (PIO), [134](#), [136](#)
primaquina, [191](#)
primidona, [133](#)
Prinzmetal, angina, [51](#)
probenecida, [164t](#), [165](#)
procaína, [152t](#)
 efectos no deseados, [151](#)
procainamida, [50](#), [50t](#)
procarbazona, [196f](#), [201](#)
prociclidina, [116](#)
proclorperazina, [83](#), [152t](#)
prodinorfina, [147t](#)
proencefalina, [147t](#)
progestágenos, [107](#)
 agonistas, [108](#)
 antagonistas, [108-109](#)

progesterona(s), [105-106](#), [105-106f](#), [108](#), [201](#)
 como principio activo único, píldora anticonceptiva, [107](#), [107c](#)
proguanil, [190](#)
prometazina, [169](#)
proopiomelanocortina (POMC), [100](#), [147t](#)
propantelina, [84](#)
propilamina, cadenas laterales, [126](#)
propiltiouracilo (PTU), [93](#), [94f](#)
propofol, [154](#), [154-155c](#)
propranolol
 ansiedad, [120](#)
 efectos, [50](#), [50t](#), [52](#)
 hipertensión, [26](#)
 hipertiroidismo, [93c](#), [94](#)
 interacciones medicamentosas, [15](#)
 usos clínicos, [28t](#)
prostaciclina, [62](#), [65](#), [66f](#), [159](#)
prostaglandina(s)
 análogos, [134](#), [136](#)
 E, [110](#)
 E₂, [81](#), [110](#)
 F, [110](#)
 I₂, [81](#)
 inflamación, [159](#), [160t](#), [162](#)
 renales, [70](#)
 trastornos alérgicos, [168](#)
prostanoides, [159](#), [160t](#)
protamina, [67](#)
proteasa, inhibidores, [185](#)
proteína(s)
 C, [63](#)
 cinasa

A, [5](#), [54](#)
C, [5](#)
G, [52](#)
G, [1](#)
 objetivos, [4-5](#)
 receptores relacionados, [3-5](#)
 sistemas de segundo mensajero, [4-5](#), [4f](#)
 inducidas por la aldosterona (PIA), [73f](#)
 metabolismo, corticoides, [102t](#)
 síntesis, [174f](#)
 medicamentos antibacterianos inhibidores, [177-179](#), [178f](#)
protuberancia anular, [114f](#)
prurito, [89](#)
Pseudomonas aeruginosa, [173](#), [175-176t](#)
psicosis temporal inducida por medicamentos, [144](#)
psilocibina, [140t](#), [144](#)
psoraleno, [168t](#)
psoriasis, [166](#), [166f](#), [168t](#)
puertas
 h, canales del sodio, [19](#), [20f](#)
 m, canales del sodio, [19](#), [20f](#)
purgantes salinos, [86](#)
purinas, [165](#)
Purkinje, fibras, [43](#)

Q
 quelantes, [81](#)
 queratolíticos, [167](#)
 quetiapina, fumarato, [127](#)
 quilomicrones, [60](#)
 quimioterapia, [181](#)
 adyuvante, [195](#)

- antibacteriana, [173](#)
- cáncer, [195](#)
- quimo, [79](#)
- quimotripsina, [88](#)
- quinidina, [50](#)
- quinina, [190](#)
- quinolinometanoles, [190](#)
- quinolonas, [174t](#), [177](#), [180](#)
- QX222, [152t](#)
- QX314, [152t](#)

R

- rabdovirus, [182t](#)
- raloxifeno, [111](#)
- raltegravir, [185](#)
- ramipril, [55](#)
- ranitidina, [81](#)
- ranolazina, [54](#)
- raquitismo, [110](#)
- rasagilina, [115f](#)
- ¡RATA! (rigidez, acinesia, temblor y andar arrastrando los pies), [113c](#)
- razón de dosis, [7](#)
- razonamiento desestructurado, [125](#)
- reabsorción, [69-71](#)
 - medicamentos, [13](#)
 - tubular, [13](#)
- reacción(es)
 - medicamentosas alérgicas, [16](#)
 - metabólicas
 - de fase, [1](#), [11-12](#)
 - de fase, [2](#), [12](#)
- reboxetina, [122t](#), [124](#)

receptor(es), 2-5

α , 25

agonistas, 27f

antagonistas, 27f

α -adrenérgicos, 25, 48

α_1 , 26

antagonistas, 56-57

α_2 , 26

antagonistas, 57-58

activación, 53f, 54

agonistas, 48, 136-137

antagonistas

reversión de la midriasis, 137

tratamiento

de la hipertensión, 55t

del feocromocitoma, 58

efectos mediados por, 26

β , agonistas, 136

β_1 , 26

β_2 , 26

β -adrenérgicos, 25, 52

β_1 , 45

β_2 , 35

activación, 53f, 54

agonistas, 35-37

agonistas, 28, 48

antagonistas, 28, *Véase también* β -bloqueantes

efectos mediados por, 26

glaucoma de ángulo abierto, 134

hipertiroidismo, 94

corticoide (RC), 100

H1, [Véase histamina, receptores](#)
interacciones con medicamentos, [5-7](#)
M, [Véase receptor\(es\), muscarínicos](#)
M₁ neuromusculares, [30](#)
M₂ neurocardíacos, [30](#)
M₃, músculo liso y glándulas, [30](#)
muscarínicos, [79](#), [80f](#)
 activación, [23](#)
 agonistas, [30](#), [30t](#), [137](#)
 reversión de la midriasis, [137](#)
 antagonismo, [129](#)
 antagonistas, [30-32](#), [30t](#), [76](#), [80f](#), [136](#)
 acción, [37](#)
 anestesia general, [153](#)
 de acción prolongada (AMAP), [39](#)
 efectos, [136-137](#), [137t](#)
 motilidad intestinal, [84](#), [85f](#)
 parkinsonismo, [116-117](#)
 sitio de acción, [115f](#)
 tipo, [137](#)
M₁, [30](#), [79](#)
M₂, [30](#), [45](#)
M₃, [30](#), [37](#), [54](#), [79](#)
M₄, [30](#)
opiáceos
 δ, [146](#), [146t](#)
 κ, [146](#), [146f](#), [149](#)
 μ, [87](#), [145](#), [146t](#), [149](#)
parasimpáticos, [30](#)
relacionados con canales iónicos, [2-3](#)
 con el ADN, [2t](#), [5](#)

- con la proteína G, [3-5](#)
- con tirosina cinasa, [2t](#), [5](#). Véanse también los receptores específicos
- reserva, [7](#)
- serotoninérgicos, [120-121](#)
- reducción, [12](#)
- 5 α -reductasa, [109](#)
- reentrada, [49](#)
 - en movimiento circular, [49](#)
 - reflejo, [49](#)
- renina, [47](#), [70](#)
- reovirus, [182t](#)
- reperfusión, [49](#)
- repolarización, [44](#)
 - parcial, [44](#)
- reposición de líquidos, [67-68](#)
 - diabetes, [99](#)
- resaca, [119](#), [121](#), [142](#)
- reserpina, [27](#), [27f](#)
- resinas fijadoras de ácidos biliares, [62](#)
- resistencia
 - adquirida, [173](#)
 - genética a los medicamentos citotóxicos, [197](#)
 - innata, [173](#)
 - medicamentos, [173](#), [180](#), [197](#)
- respiración, [33](#)
- respuesta
 - de fase
 - inmediata, [35](#)
 - tardía, [35](#)
 - de lucha o huida, [19](#)
 - emocional nula, [125](#)
- restricción de la cantidad de habla espontánea (alogia), [125](#)

reteplasa, 66
retinoides, 168*t*
retrovirus, 182*t*
ribavirina, 184
ribosomas, 174*f*, 178, 178*f*
rickettsias, 175-176*t*
rifampicina, 174-176*t*, 180
rinitis alérgica, 40-41, 169*t*
riñones
 conceptos básicos, 69
 efecto de los corticoides, 102*t*
 estructura, 70*f*
 funciones, 69
 nefrona, 69-72, 70-73*f*
risperidona, 127, 127*c*, 127*t*
ritonavir, 185
rituximab, 203
rivaroxabán, 65
rivastigmina, 117
rizatriptán, 149
rocuronio, 24, 154*c*
roflumilast, 39
ropinirol, 115*f*, 116
rosiglitazona, 98

S

salbutamol, 15, 28*t*, 35, 38
sales
 alcalinas, 82
 bilíares, 89
 de oro, 162*t*, 163
salmeterol, 35, 37, 39

salvado, 85

sangre, sustituto, 67-68

santuarios (sitios protegidos) farmacológicos, 198

saquinavir, 185

sarín, 24

SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), 173, 176c

saxitoxina, 152t

secreción(es)

- durante la anestesia general, 153
- endocrinas, 84
- paracrinas, 84
- tubular, 13

selegilina, 115-116, 115f

semivida ($t_{1/2}$), 9

sen, 86

serotonina, 62

- agonistas, 149
- antagonistas, 149-150
- receptor, antagonistas, 84

Sertoli, células, 106, 106f

sertralina, 122, 122t

sevoflurano, 156

shock

- anafiláctico, 16, 58-59, 169c, 169t
- cardiogénico, 58, 59c
- causas, 58
- control, 58-60
- espinal, 58, 59c
- hipovolémico, 58, 59c
- séptico, 58, 59c
- signos, 58
- tipos, 58

sibutramina, 88

sida, *Véase* síndrome(s), de inmunodeficiencia adquirida (sida)

sildenafil, 76-77

simpaticolíticos, *Véase* β -bloqueantes, *Véase también* receptor(es), *Véase también* α -adrenérgicos, antagonistas

simpaticomiméticos, *Véase* receptor(es), α -adrenérgicos, agonistas, *Véase también* receptor(es), β -adrenérgicos, agonistas

simvastatina, 61

síndrome(s)

- de dificultad respiratoria, 41
- de inmunodeficiencia adquirida (sida), 184-185, 192
- del intestino irritable, 84-85
- epilépticos, 129-130, 129^t
- neuroléptico maligno, 128^c

sipuleucel-T, 202

sistema(s)

- cardiovascular, 43-68
- de transporte, 1
- endocrino, 91-112
- gastrointestinal, 79-89
- multiplicador de contracorriente, 70

nervioso

- autónomo, 24-32, 25^f
 - ganglios autonómicos, 24, 25^t
- sistema nervioso
 - parasimpático. *Véase* sistema, nervioso, parasimpático
 - simpático. *Véase* sistema, nervioso, simpático
- trastornos gastrointestinales, 84

central, 113-134

- ansiedad y trastornos del sueño, 117
- conceptos básicos, 113
- corticoides, 102^t

- demencia, [117](#)
- depresores, [119](#), [153](#)
- enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, [113-117](#), [114-115f](#)
- epilepsia, [129-134](#)
- ojo, [134-137](#)
- trastornos
 - afectivos, [121-125](#), [123f](#)
 - psicóticos, [125-129](#)
- nitrérgico, [32](#)
- parasimpático, [29-32](#), [29f](#)
 - efecto sobre el corazón, [45](#), [45t](#)
 - medicamentos, [29f](#), [30-32](#), [30t](#)
- periférico, [19-32](#)
 - conducción nerviosa, [19-20](#)
 - sistema nervioso
 - autónomo, [24-32](#)
 - nitrérgico, [32](#)
 - somático, [20-24](#)
- simpático, [25-29](#)
 - efecto sobre el corazón, [45](#), [45t](#)
 - medicamentos que actúan sobre el, [26-28](#), [27f](#)
- somático, [20-24](#), [25f](#)
- renina-angiotensina (SRA), [47](#), [54](#), [56f](#), [70](#), [72](#), [100](#)
- reproductor, [105-110](#)
 - control hormonal, [105-107](#)
 - femenino, [105](#)
 - masculino, [106-107](#)
 - medicamentos, [107-110](#)
- respiratorio, [33f](#)
- segundo mensajero, [4-5](#), [4f](#), [147](#)
- urinario, [75-77](#)
 - conceptos básicos, [69](#)

estructura, [70f](#), *Véase también* riñones

sodio, [69-70](#)

- absorción, [74f](#)
- aurotiomalato, [162t](#), [163](#)
- canales, [19-20f](#), [20](#), [20t](#)
- cromoglicato, [38](#)
- nitroprusiato, [57](#)
- picosulfato, [86](#)
- potencial de equilibrio, [19](#)
- retención, [102t](#), [109](#)
- valproato, [127c](#), [132](#), [132t](#), [134c](#)

somatostatina, análogos, [105](#)

sorafenib, [201](#)

sotalol, [51](#)

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM), [173](#), [176c](#)

sucralfato, [81](#)

sueño, trastornos, [117-121](#), [119t](#)

sulfadiazina, [177](#)

sulfametoxazol, [175-176t](#), [177](#)

sulfapiridina, [88](#), [163](#)

sulfasalazina, [88](#), [162t](#), [163](#)

sulfinpirazona, [164t](#)

sulfonamidas, [177](#), [190](#)

sulfonilureas, [97t](#), [98](#), [98c](#)

sulpirida, [127](#), [127t](#)

sumatriptán, [149](#)

sunidadinib, [201](#)

suplementos pancreáticos, [88-89](#)

suramina, [192](#)

surfactantes pulmonares, [41](#)

suxametonio, [23](#)

T

tabaquismo, interrupción, [142](#)
tabún, [24](#)
tacalcitol, [167](#)
talidomida, [16](#), [175-176t](#), [201](#)
tamaño de las moléculas, efecto sobre la absorción, [9](#)
tamoxifeno, [108](#), [202](#)
tamsulosina, [76](#)
taquicardia, [46t](#)
taquipnea, [47t](#), [59c](#)
taxanos, [201](#)
teicoplanina, [176](#)
temazepam, [119](#), [119t](#)
tenias, [192](#), [193t](#)
tensirolimús, [201](#)
teofilina, [37](#), [37c](#), [77](#), [81](#)
terapia(s)
 cognitivas conductuales (TCC), [123c](#)
 hormonal de reposición (THR), [108](#)
terbinafina, [187](#)
terfenadina, [170](#)
teriparatida, [112](#)
terlipresina, [82](#)
testículos, [106](#)
testosterona, [75](#), [106-107](#), [109](#)
tetracaína (ametocaína), [152t](#)
tetraciclina, [81](#), [87](#), [174f](#), [174-176t](#), [177-178](#)
 sitio de acción, [178f](#)
tetrahidrocannabinoides (THC), [140t](#)
tetrahidrofolato, [199](#)
tetrodotoxina, [152t](#)
tiabendazol, [193](#), [193t](#)

tiagabina, 133

tiamazol, 93, 94f

tiazidas, 48, 57, 72f, 74-75

 y diuréticos relacionados, 74-75

tiazolidinadionas, 97t, 98

ticagrelor, 66

timidilato sintetasa, 199

timolol, 134

tinidazol, 179, 191

tiocianato, 57

tiopental, 153-154, 155c

 anestesia general, 153-154

 estado epiléptico, 134

tioridazina, 126, 127t

tiotropio, 37, 39

 bromuro, 39

tioureilenos, 93, 94f

tioxantinas, 127, 127t

tiramina, 27f, 29, 124

 del queso, hipertensión aguda por reacción con los inhibidores de la MAO, 124

tirofibrán, 66

tioglobulina, Véase coloides

tirosina, 26-27

 cinasa, receptores relacionados, 2t, 5

 hidroxilasa, 26-27

tirotropina (TSH), 91, 91f, 94f

tiroxina (T₄), 91-92, 91f, 94f

titanio, emolientes, 166

tiza, 87

togavirus, 182t

tolbutamida, 98

- tolcapona, [115f](#), [116](#)
- tolerancia, medicamentos, [139](#), [140t](#), [148](#)
- tono vascular, control, [54](#)
- topiramato, [133](#)
- topoisomerasa
 - I, inhibidores, [201](#)
 - II, inhibidores, [200](#)
- toremifeno, [108](#)
- tos, [39-40](#)
 - ferina, [4](#)
- toxina(s)
 - β , [152t](#)
 - botulínica, [22](#)
- tracto espinotalámico, [145](#)
- tranilcipromina, [29](#), [122t](#), [124](#)
- transducción, fisiología, [20-22](#), [21f](#)
- transmisión sináptica, sustancias, [5](#)
- trasplante
 - de órganos, [170](#)
 - opciones no médicas, [117](#)
- trastorno(s)
 - afectivos, [121-125](#)
 - depresión, teoría de las monoaminas, [121](#)
 - trastorno
 - bipolar, [124](#)
 - tratamiento, [124](#)
 - unipolar, [121](#)
 - sitio de acción de los medicamentos, [122t](#), [123f](#)
 - tratamiento, [122-124](#)
 - alérgicos, [168-170](#), [168f](#)
 - hipersensibilidad de tipo I, [169t](#)
 - tratamiento farmacológico, [169-170](#), [169t](#)

- anales, [88](#)
- atópicos, [168](#)
- cutáneos, [159](#), [165-168](#), [165-166f](#), [167-168t](#)
- de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), [129](#)
 - tratamiento, [129](#)
- de movimientos, [128](#), [128f](#)
- delirantes, [125](#)
- esquizoide de la personalidad, [125](#)
- hemorrágicos, [66-67](#)
- maníaco depresivo, [Véase trastorno\(s\), afectivos, trastorno, bipolar](#)
- mieloproliferativos, [68](#)
- neuroendocrinos, [128](#), [128f](#)
- psicóticos, [125-129](#)
- trastuzumab, [203](#)
- tratamiento
 - antileproso, [181](#)
 - antirretroviral de gran actividad (TARGA), [185](#), [186c](#)
 - con enzimas y profármacos dirigido por anticuerpos (ADEPT), [203](#)
 - de rehidratación
 - diabetes, [99](#)
 - diarrea, [86](#)
 - hipercalcemia, [110c](#)
 - oral (TRO), [86](#)
 - endocrino, [195](#), [201-202](#)
- travoprost, [136](#)
- trematodos, [192](#), [193t](#)
- tretinoína, [201](#)
- triamcinolona, [102t](#), [104](#)
- triamtereno, [73f](#), [75](#)
- tribavirina, [184](#)
- Trichomonas vaginalis*, [191](#)
- tricloroetanol, [120](#)

triglicéridos, 60
trihexifenidilo, 30*t*
trimetoprima, 175-176*t*, 177, 192
 y sulfametoxazol, combinación, 177, 192
trimipramina, 122
tripanosomiasis, 192
 africana, 192
 sudamericana, 192
tripsina, 88
triptófano, 124
triyodotironina (T₃), 91, 91*f*, 94*f*
trombina, 63
trombo, 63
 arterial, 63*c*
 auricular, 63*c*
 venoso, 63, 63*c*
trombosis, 63-64
tromboxano, 159-160
 A2, 49, 62, 65, 66*f*, 159
tronco encefálico, 113
tropicamida, 30*t*, 137*t*
tuberculosis, 180
tubocurarina, 25*t*
tubulina, 165
túbulo(s), 69-70
 contorneado distal, 70-72, 73*f*, 75
 proximales, 69-70, 71*f*
 renal, 73

U

ulceración péptica, 79-82, 79*c*, 80*f*
úlceras

duodenales, [79](#), [82](#)
gástricas, [79](#)
péptica, [79](#)
unión neuromuscular (UNM), [20-22](#), [21f](#), [22t](#)
 medicamentos que actúan sobre la, [22-24](#), [23t](#)
urato monosódico, [164](#)
uréteres, [69-70](#)
uretra, [69](#)
uricosúricos, [165](#)

V

vacunas, [202](#)
vaginitis por tricomonas, [191](#)
valaciclovir, [183](#)
valproato, [130](#)
valsartán, [56](#)
vancomicina, [173](#), [175-176t](#), [176](#), [176c](#)
vareniclina, [142](#)
vasculopatía periférica, [55t](#)
vasoconstrictores, [58-62](#), [151](#)
 simpaticomiméticos, [169t](#)
vasodilatadores, [54-57](#)
vasopresina, [Véase hormona\(s\), antidiurética \(ADH\)](#)
vasos sanguíneos, constricción, [62](#)
vecuronio, [23t](#), [24](#)
vejiga, [69](#)
 obstrucción del tracto de salida, [75](#)
venlafaxina, [122t](#), [123](#)
verapamilo, [50t](#), [51-53](#), [51c](#), [56](#)
vesamicol, [21f](#), [22](#)
vesícula biliar, [88-89](#)
vía(s)

- endógena, [60](#), [60f](#)
- exógena, [60](#), [60f](#)
- extrínseca, [63](#)
- hidrófila, bloqueo anestésico, [150-151](#), [150f](#)
- hidrófoba, bloqueo anestésico, [150-151](#), [150f](#)
- intrínseca, [63](#)
- dopaminérgicas
 - efectos adversos de los neurolépticos, [128-129](#), [128f](#)
 - mesocorticales, [128](#)
 - mesolímbicas, [128](#)
 - nigroestriadas, [128](#)
- viajes, [144](#)
- vigabatrina, [132t](#), [133](#)
- VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), [184](#), [184f](#), [192](#)
 - tratamiento, medicamentos usados, [185-186](#)
- VIH-1, [181](#), [185](#)
- vinblastina, [200](#)
- vincristina, [200](#)
- vinorelbina, [200](#)
- viriones, [181](#), [181f](#)
- virus, [181](#), [181f](#)
 - ARN, [182t](#)
 - con importancia médica, clasificación, [182t](#)
 - de la gripe, [181](#)
 - de la inmunodeficiencia humana, [Véase VIH \(virus de la inmunodeficiencia humana\)](#)
 - del papiloma humano (VPH), [202](#)
 - herpes, [181](#), [182t](#)
 - infección de la célula del huésped y replicación, [183f](#)
 - replicación, [183f](#)
 - sincitial respiratorio, [182t](#)
 - varicela zóster (VVZ), [181](#)

vitamina

A, derivados, [168t](#)

B₁₂, [68](#)

D, [5](#), [111](#)

análogos, [167](#)

preparados, [112](#)

K

antagonistas, [64-65](#)

efecto sobre la cascada de la coagulación, [64f](#)

epóxido, [64](#), [64f](#)

tratamiento de los trastornos hemorrágicos, [64f](#), [67](#)

volumen de distribución (V_d), [9](#)

vómitos, [82-84](#)

causas, [83f](#)

inducidos por levodopa (l-dopa), [114](#)

tras la anestesia general, [153](#)

von Willebrand

enfermedad, [66-67](#)

factor, [62](#)

W

warfarina, [64-65](#), [64f](#), [65c](#), [81](#)

Wernicke, área, [114f](#)

X

xantina(s), [37](#)

oxidasa, inhibidores, [165](#)

Y

YAG (itrio-aluminio-granate), cirugía láser, [136](#)

yodo, [91](#), [93](#)

radiactivo, [94-95](#)

yoduro, [91](#), [93](#), [94f](#)
yohimbina, [27-28](#), [27f](#)

Z

zafirlukast, [37](#)
zalcitabina (ddC), [184](#)
zaleplón, [120](#)
zanamivir, [182](#)
zidovudina (AZT), [184](#), [186c](#)
zinc, emolientes, [166](#)
Zollinger-Ellison, síndrome, [79](#)
zolpidem, [120](#)
zona gatillo de los quimiorreceptores (ZGQ), [82](#)
zopiclona, [118](#), [119t](#), [120](#)
zotepina, [127](#)

Index

Portada	2
Índice de capítulos	4
Página de créditos	10
Prólogo de los editores de la colección	12
Prefacios	13
Agradecimientos	15
Agradecimientos de los editores de la colección	18
1: Introducción a la farmacología	19
Bases moleculares de la farmacología	20
Interacciones fármaco-receptor	31
Farmacocinética	37
Interacciones farmacológicas y efectos adversos	52
Antecedentes farmacológicos y desarrollo del fármaco	55
2: Sistema nervioso periférico	59
Conceptos básicos	60
Conducción nerviosa	61
Sistema nervioso somático	65
Sistema nervioso autónomo	73
Sistema nervioso nitrérgico	89
3: Aparato respiratorio	91
Conceptos básicos	92
Enfermedades obstructivas de las vías respiratorias	93
Antitusivos y mucolíticos	105
Estimulantes respiratorios y surfactantes pulmonares	108
4: Aparato cardiovascular	110
Corazón	111
Circulación	135
Hemostasia y trombosis	153
Tratamiento de la trombosis	157
Reposición de sangre y de líquidos	166
5: Riñón y aparato urinario	169
Conceptos básicos	170
Riñón	171
Diuréticos	182

Aparato urinario	187
6: Aparato digestivo	192
Estómago	193
Náuseas y vómitos	202
Intestino	206
Páncreas y vesícula biliar	216
7: Sistema endocrino y aparato reproductor	218
Glándula tiroides	219
Páncreas endocrino y diabetes mellitus	228
Corticoides suprarrenales	240
Aparato reproductor	250
Hueso y calcio	263
8: Sistema nervioso central	268
Conceptos básicos	269
Enfermedad de Parkinson	270
Demencia	278
Ansiedad y trastornos del sueño	279
Trastornos del sueño e hipnóticos	280
Trastornos afectivos	287
Trastornos psicóticos	295
Epilepsia	306
Ojo	316
9: Drogadicción	322
Definiciones	323
Sustancias de abuso	325
10: Dolor y anestesia	338
Conceptos básicos	339
Fármacos analgésicos opiáceos	346
Cefalea y dolor neurálgico	351
Anestesia local	353
Anestesia general	358
11: Inflamación, enfermedades alérgicas e inmunodepresión	370
Inflamación	371
Enfermedades inflamatorias	379
Trastornos alérgicos y su tratamiento farmacológico	393
Inmunodepresores	397
12: Enfermedades infecciosas	404

Fármacos antibacterianos	405
Fármacos antifúngicos	434
Fármacos antiprotzoarios	440
Fármacos antihelmínticos	448
Vacunaciones	452
13: Cáncer	455
Conceptos de quimioterapia oncológica	456
Quimioterapia citotóxica	458
Terapia hormonal	469
Inmunoterapia	472
El futuro de la medicina personalizada	475
Preguntas de elección múltiple	477
Preguntas de asociación	507
Respuestas a las preguntas de elección múltiple	532
Respuestas a las preguntas de asociación	568
Índice alfabético	593